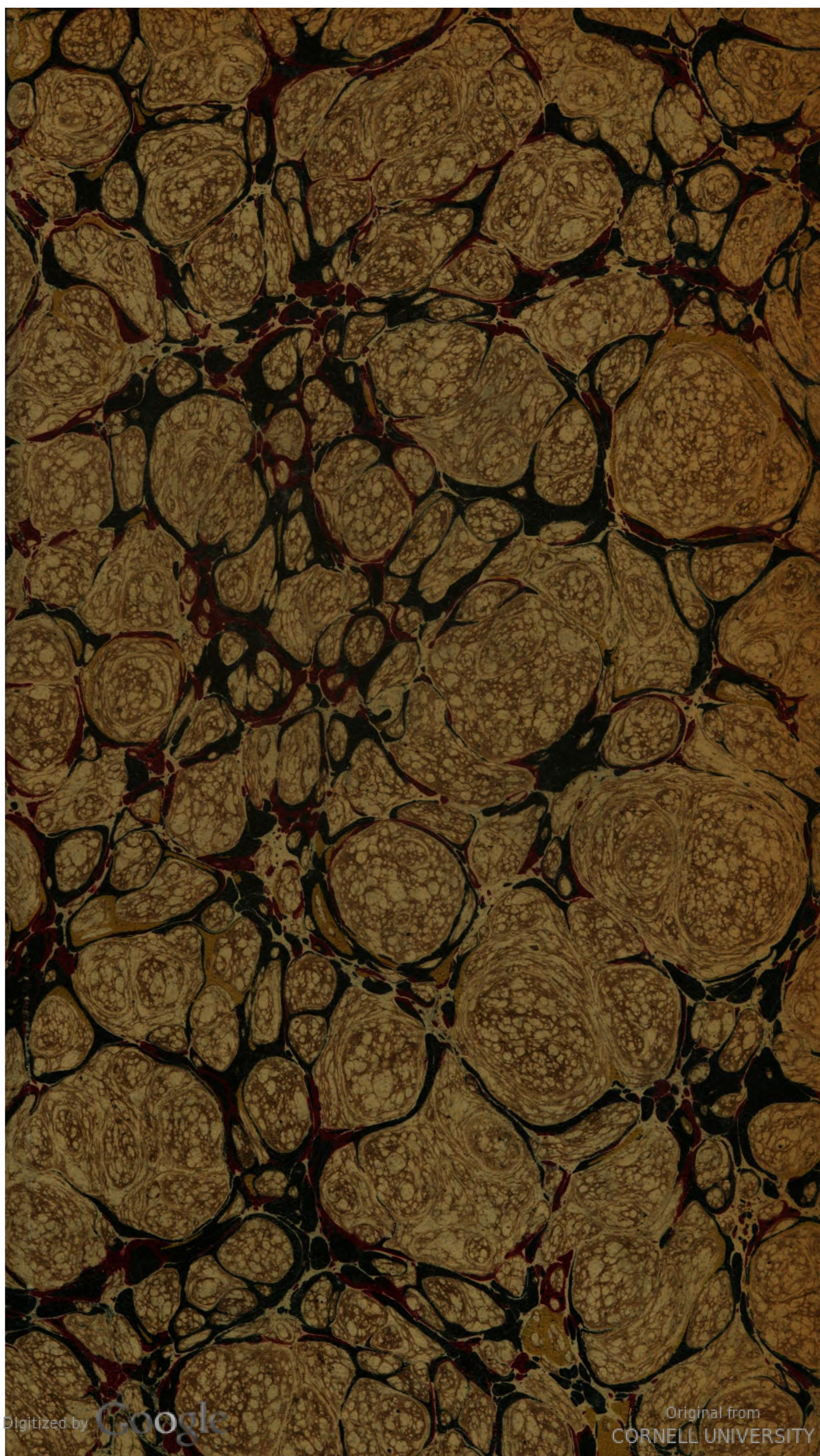
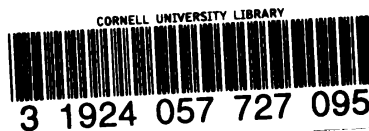

Digitized by Google
Original from
CORNELL UNIVERSITY


ANNEX
LIBRARY
B
012064


CORNELL UNIVERSITY LIBRARY
3 1924 057 727 095

ARCHIV

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN WIESBADEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF. F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN BERN, PROF. H. H. MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN FRANKFURT A. M., PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG.

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG.**

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG IN BADEN-BADEN.

PROF. DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

Siebenundsiebzigster Band

(Mit 29 Kurven, 11 Figuren und Tafel I.)



LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1914.

Erstes und zweites Heft.

Ausgegeben am 25. Juni 1914.

Drittes und Viertes Heft.

Ausgegeben am 10. Juli 1914.

Fünftes und sechstes Heft.

Ausgegeben am 28. Oktober 1914.



I.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität in Wien.

Über den Einfluß der Nebennierenexstirpation und des d-Suprarenins auf die Blutkonzentration bei Katzen.

Von

Privatdozent Dr. **Julius Donath.**

Im Verlauf einer Untersuchung über den Einfluß des Blutdruckes auf die Blutkonzentration wurde bei Katzen, denen beide Nebennieren exstirpiert worden waren, 12—14 Stunden nach der Operation konstant eine deutliche Veränderung der Konzentration des Blutes gefunden, ein Befund, der für die Frage der Beziehungen des chromaffinen Systems zur Regulation des Plasmagehaltes des Blutes von Bedeutung ist[1]).

Tabelle I zeigt die Werte bei nebennierenlosen Tieren, Tabelle Ia zum Vergleiche die Werte bei normalen Katzen.

Es zeigte sich bei den ihrer Nebenniere beraubten Tieren in allen Fällen eine sehr beträchtliche Vermehrung des Trockenrückstandes des Blutes, entsprechend einer Eindickung desselben.

Dieser Befund steht in vollem Einklang mit den in letzter Zeit von A. Gradinescu[2]) mitgeteilten Untersuchungen über die Wirkung der Nebennierenexstirpation auf das Blut. Gradinescu fand

1) Die Blutkonzentration wurde in diesen Versuchen durch Bestimmung des Trockenrückstandes des Vollblutes ermittelt. — Es wurde jedesmal gleichzeitig in zwei im Exsikkator trocken gehaltenen, vorher genau abgewogenen Wägeröhrchen eine geringe Menge Blut (stets unter 1 g) aus der Arteria femoralis aufgefangen und gewogen; die Röhrchen wurden bis zur Gewichtskonstanz bei 110—115° gehalten und dann abermals gewogen. Das Gewicht des Trockenrückstandes wurde in Prozente des Gesamtblutes umgerechnet. In den Tabellen sind die Werte der beiden Bestimmungen sowie die resultierenden Mittelwerte angegeben.

2) A. Gradinescu, Arch. f. Physiol., Bd. 152, 1913, S. 187.

Tabelle I.

Versuch Nr.	Datum	Tier	Operation	Trockenrückstand % Einzelbestimmung	Mittelwert	Bemerkungen
1	30. XI. 1909	Katze, 3 kg	Nebennieren-exst. vor 12h	24,89 24,76	24,8	Athernarkose; 0,75 g Urethan
2	10. XII. 1909	Katze I, 2,75 kg	Nebennieren-exst. vor 12h	26,40 26,99	26,7	Äthernarkose
3	10. XII. 1909	Katze II, 3 kg	Nebennieren-exst. vor 13h	23,70 23,71	23,7	Keine Narkose; Krämpfe
4	19. I. 1910	Katze I, 3 kg	Nebennieren-exst. vor 12h	24,95 24,91	24,9	Äthernarkose
5	19. I. 1910	Katze II, 3,5 kg	Nebennieren-exst. vor 14h	22,34 22,20	22,3	Äthernarkose

Trockenrückstände des Blutes **22,3—26,7**%.
Durchschnittswert **24,5**%.

Tabelle Ia.

Versuch Nr.	Datum	Tier		Trockenrückstand % Einzelbestimmung	Mittelwert	Bemerkungen
1	2. XI. 1909	Katze, 3 kg	normal »	20,53 20,50	20,5	Äthernarkose, 0,5 g Urethan
2	6. XI. 1909	Katze, 3,5 kg	» »	18,37 18,57	18,5	Äthernarkose, 1,5 g Urethan
3	18. XI. 1909	Katze,	» »	19,77 19,73	19,8	Äthernarkose, 1 mg Atropin
4	26. XI. 1909	Katze, 2 kg	» »	19,64 19,72	19,7	Athernarkose, 1,5 g Urethan
5	5. XII. 1912	Katze, 2 kg	» »	19,20	19,2	Äthernarkose, künstliche Atmung
6	5. II. 1913	Katze, 2,3 kg	» »	17,56 17,51	17,5	Äthernarkose, künstliche Atmung
7	3. XII. 1913	Katze, 3 kg	» »	20,61 20,56	20,6	Äthernarkose, künstliche Atmung
8	1. XII. 1913	Katze, 2,6 kg	» »	21,85 21,82	21,8	Äthernarkose, künstliche Atmung

Trockenrückstände des Blutes **17,5—21,8**%.
Durchschnittswert **19,6**%.

nach Exstirpation beider Nebennieren konstant eine Zunahme der Zahl der roten Blutkörperchen, bei Hunden im Durchschnitt um 28,5 %, bei Katzen um 72 %.

Diese aus Gradinescus und meinen Versuchen sich ergebende Erhöhung der Blutkonzentration nach Nebennierenexstirpation kann als bedingt durch den Ausfall der chromaffinen Substanz der Nebenniere (Adrenalin) angesehen werden. Nach dieser Auffassung käme dem Adrenalin eine Rolle für die Erhaltung einer normalen Durchlässigkeit der Gefäßendothelien zu. Daß eine Beeinflussung der Permeabilität der Gefäße durch Adrenalineinwirkung möglich ist, geht aus den Angaben von Meltzer & Auer[1]) und A. Exner[2]) über Resorptionsverlangsamung aus dem subkutanen Bindegewebe, bzw. der Peritonealhöhle durch Adrenalin hervor, die nur auf eine Verengerung der Kapillaren bzw. der Stomata der serösen Endothelüberzüge bezogen werden kann. Hierher gehören auch die Arbeiten von Gradinescu und seinem Mitarbeiter Athanasiu[3])[4]), der eine Einwirkung von Adrenalin und Nebennierenextrakt auf die Kapillaren am Froschmuskel bei Durchblutung desselben mit adrenalinhaltiger Locke-Lösung beobachtete und eine gleiche Wirkung an den Zungen- und Mesenterialkapillaren sah. Auch Gradinescu führt die Hyperglobulie nach Nebennierenexstirpation auf Störungen in der Durchlässigkeit der Kapillaren zurück[4]).

Bei Durchströmungen von isolierten Katzennieren mit körperwarmer Ringerlösung konnte ich regelmäßig durch Zusatz von Adrenalin zur Durchspülungsflüssigkeit (1 : 500 000) das Auftreten des sonst sich rasch entwickelnden Ödems dieses Organes verhindern oder wesentlich verzögern.

Wenn die Bluteindickung als Folgewirkung eines Ausfalles der Nebennieren (Adrenalin) aufzufassen ist, so könnte erwartet werden, daß bei dem gegensinnigen Eingriff einer Überladung des Tieres mit Adrenalin auch die Blutkonzentration sich in umgekehrtem Sinne ändern werde. — Eine wesentliche Erhöhung des Adrenalingehaltes des Blutes von längerer Dauer ist aber nicht ohne weiteres durchführbar, einerseits wegen der Giftigkeit des l-Suprarenins, anderseits wegen der Flüchtigkeit seiner Wirkung. Dagegen eignet sich

---

1) Meltzer und Auer, Transact. of the Assoc. of Amer. Phys. Vol. 19, 1904, S. 208.

2) A. Exner, Zeitschr. f. Heilkunde, (Chirurgie), Bd. 24, S. 302.

3) J. Athanasiu und Gradinescu, Compt. rend. Soc. biol. Bd. 64, 1908, S. 613.

4) Gradinescu, a. a. O. S. 250.

das von A. Fröhlich[1]) in seiner Wirkungsweise genauer studierte d-Suprarenin gut für diesen Zweck. Der schließliche Effekt intravenöser Injektionen großer Dosen von d-Suprarenin ist nach Fröhlich der einer Dauererregung der sympathischen Nervenendigungen, insbesondere der Vasokonstriktoren, sowie der Kapillaren; dabei kommt es häufig vor, daß der Blutdruck trotz ungeschwächter Fortdauer der d-Supereninwirkung sich nur wenig über dem Normalen hält. Einzelinjektionen von einem bis mehreren Milligrammen von d-Suprarenin erzeugen ganz analoge Blutdrucksteigerungen, wie man sie mit allerdings viel geringeren Dosen von Adrenalin (l-Suprarenin) hervorrufen kann. Die geringe Giftigkeit des d-Suprarenins gestattet aber, den Organismus mit diesen Stoffen zu überladen.

Es wurde daher in einer Reihe von Versuchen die Einwirkung großer Dosen von d-Suprarenin auf die Blutkonzentration bei normalen Katzen untersucht.

Es zeigte sich, daß auf diese Weise die Blutkonzentration in doppelter Richtung beeinflußt werden kann: in manchen Fällen im Sinne einer zunehmenden Verdünnung, in anderen Fällen wieder im Sinne einer Eindickung des Blutes. In Tabelle II sind die Versuche zusammengestellt, bei denen eine Verdünnung des Blutes zu beobachten war.

In den vier in Tabelle II (S. 5) mitgeteilten Versuchen ergab sich nach Dosen von 46, 40, 69,5 mg d-Suprarenin eine Abnahme des Trockenrückstandes des Blutes, sie betrug auf das Gesamtblut bezogen: 2,1, 1,6, 1,3 %; nach einer Dose von 14 mg 1 %.

Der Blutdruck zeigte in den Versuchen Nr. 1, 2 und 4 eine mäßige anfängliche Steigerung, dann ein Absinken unter den Anfangsdruck; in Versuch Nr. 3 blieb der Blutdruck nach geringer Steigerung dauernd etwas erhöht.

Gegen die Annahme, daß die Blutverdünnung in diesen Versuchen als eine Folge von Rückfiltration von Flüssigkeit aus den Geweben in die Kapillaren bei niedrigem Druck aufzufassen sei, spricht vor allem der Umstand, daß im »d-Suprarenin-Zustand« eine Dauererregung der Vasomotoren inklusive Kapillaren besteht, so daß zur Zeit der Blutentnahmen ein Eindringen von Flüssigkeit von außen her unwahrscheinlich ist.

Dagegen wäre es wohl möglich, daß die Verdünnung des Blutes durch Nachströmen von Lymphe aus dem Ductus thoracicus bei

1) A. Fröhlich, Zentralbl. f. Phys. Bd. 23, 1909, Nr. 8, S. 254 und Bd. 25, 1911, Nr. 1.

Tabelle II.

Versuch Nr.	Versuch Datum	Tier	Versuchsanordnung	Blutdruck	Trockenrückstand in % Einzelbestimmung	Trockenrückstand in % Mittelwert	Bemerkungen
1	2. XI. 1909	Katze, 3 kg	5,08 Uhr	180	20,53 20,50	**20,5**	Äthernarkose, 0,5 g Urethan.
			5,11 » 10 mg d-Suprarenin 5,13 » 10 » »	200			**46 mg** d-Suprarenin im Verlauf von 17 Min. intravenös injiziert.
			5,14 »	220	19,74 19,78	19,8	
			5,15 » 5 »				
			5,17 »	160	19,87 19,35	19,6	
			5,23 » 6 »				
			5,28 » 15 »				
			5,29 »	110	18,73 18,24	**18,5**	

Ausgangswert 20,5 % } Verminderung des Trocken-
Endwert 18,5 % } rückstandes um **2** %

Versuch Nr.	Versuch Datum	Tier	Versuchsanordnung	Blutdruck	Trockenrückstand in % Einzelbestimmung	Trockenrückstand in % Mittelwert	Bemerkungen
2	18. XI. 1909	Katze, 3 kg	4,54 Uhr	200	19,77 19,74	**19,8**	Äthernarkose; 4,40 und 4,41 Uhr je 1/2 mg Atropin.
			4,55 » 5 mg d-Suprarenin 5,00 » 5 » »	230			
			5,02 »	200	19,69 19,67	19,7	
			5,04 » 6 » »				**40 mg** d-Suprarenin im Verlauf von 20 Min. intravenös injiziert.
			5,06 »	170	19,54 19,55	19,5	
			5,10 » 10 » »				
			5,15 » 14 »				
			5,17 »	130	18,41 18,35	18,4	
			5,24 »	120	18,16 18,22	**18,2**	

Ausgangswert 19,8% } Verminderung des Trocken-
Endwert 18,2% } rückstandes um **1,6**%

Fortsetzung von Tabelle II.

Versuch Nr.	Versuch Datum	Tier	Versuchsanordnung	Blutdruck	Trockenrückstand in % Einzelbestimmung	Trockenrückstand in % Mittelwert	Bemerkungen
3	26. XI. 1909	Katze, 2 kg	9,46 Uhr	100	19,64 19,71	**19,7**	Äthernarkose, 1,5 g Urethan.
			9,49 Uhr 2 mg d-Suprarenin				
			9,50 » 2 »				
			9,51 »	140	19,24 19,64	19,4	**14 mg** d-Suprarenin im Verlaufe von 16 Min. intravenös injiziert (danach durch 4×0,5 mg Strychnin. sulf. keine Drucksteigerung).
			9,53 » 5 » »				
			9,54 »	180	19,73 19,70	19,7	
			10,0 » 5 »				
			10,5 »	160	18,84 18,83	18,8	
			10,9 »	150	18,67 18,60	**18,6**	

Ausgangswert 19,7% } **Verminderung des Trockenrückstandes um 1,1%**
Endwert 18,6%

Versuch Nr.	Versuch Datum	Tier	Versuchsanordnung	Blutdruck	Trockenrückstand in % Einzelbestimmung	Trockenrückstand in % Mittelwert	Bemerkungen
4	5. XII. 1912	Katze, 2 kg	4,48 Uhr	170		**19,2**	Äthernarkose; künstl. Atmung.
			4,55 » 1,5 mg d-Suprarenin				
			4,58 » 3 » »	190			
			5,02 » 5 » »				
			5,12 »	160	18,44 18,38	18,4	
			5,30 » 20 » »	200			
			5,32 »		18,56 18,36	18,5	**69,5 mg** d-Suprarenin im Verlauf von 50 Min. intravenös injiziert.
			5,35 » 20 » » + 3 ccm NaCl				
			5,45 » 20 » » + 3 ccm NaCl	160			
			6,00 »	140	17,99 17,84	**17,9**	

Ausgangswert 19,2% } **Verminderung des Trockenrückstandes um 1,3%**
Endwert 17,9%

maximal und dauernd kontrahierten, also abgedichteten Kapillargefäßen zustande kommt.

Um dies zu entscheiden, wurde in einer Reihe von Versuchen (Tab. III) der Ductus thoracicus an seiner Einmündungsstelle in die Vena jugularis abgebunden und die Blutkonzentration in der auf die Abbindung folgenden Zeit bestimmt.

Tabelle III.

Versuch Nr.	Versuch Datum	Tier	Versuchsanordnung	Trockenrückstand % Einzelbestimmung	Trockenrückstand % Mittelwert	Bemerkungen
1	5. VI. 1912	Katze	4,20 Uhr	19,74 19,59	**19,7**	3 Tage vor dem Versuch bloß mit Milch gefüttert, am Vormittag des Versuchstages 80 ccm Olivenöl mittels Schlundsonde eingegossen.
			5,40 » Duct. thorac. unterbunden			
			6,15 Uhr	20,52 20,33	20,4	Äthernarkose, künstliche Atmung.
			6,45 »	20,54 20,57	20,6	
			7,25 »	20,59 20,65	**20,6**	

Ausgangswert 19,7% / Endwert . . 20,6% } Vermehrung des Trockenrückstandes um **0,9%**.

Versuch Nr.	Versuch Datum	Tier	Versuchsanordnung	Trockenrückstand % Einzelbestimmung	Trockenrückstand % Mittelwert	Bemerkungen
2	7. XI. 1912	Katze 2 kg	4,15 Uhr	20,90 20,88	**20,9**	Vormittags Öl wie im vorigen Versuch.
			4,35 » Duct. thor. unterbunden			Äthernarkose, künstliche Atmung.
			4,50 Uhr	20,65 20,56	20,6	
			5,15 »	20,91 20,98	20,9	
			5,45 »	—	21,3	
			5,50 » 10 ccm NaCl intrav.			
			6,05 Uhr	21,72 21,55	**21,6**	

Ausgangswert 20,9% / Endwert . . 21,6% } Vermehrung des Trockenrückstandes um **0,7%**.

Fortsetzung von Tabelle III.

Versuch Nr.	Datum	Tier	Versuchs-anordnung	Trockenrückstand % Einzelbestimmung	Mittelwert	Bemerkungen
3	18. XI. 1912	Katze, 1,8 kg	4,15 Uhr	16,97 16,85	**16,9**	Vormittags Öl wie im vorigen Versuch.
			4,35 » Duct. thor. unterbunden			Äthernarkose, künstliche Atmung.
			5,00 Uhr	17,43 17,54	17,5	
			5,30 »	17,45 17,57	17,5	
			6,00 »	17,16 17,21	17,2	
			7,00 »	17,24	**17,2**	

Ausgangswert 16,9% } Vermehrung des Trockenrückstandes um **0,3**%.
Endwert . . 17,2% }

Es zeigte sich, daß die Unterbindung des Ductus thoracicus zweimal unter drei Versuchen eine mäßige Eindickung des Blutes zur Folge hatte.

In einer zweiten Versuchsreihe (Tab. IV) wurden unter sonst gleichen Versuchsbedingungen im Anschluß an die Unterbindung des Ductus thorac. große Dosen von d-Suprarenin injiziert.

Tabelle IV.

Versuch Nr.	Datum	Tier	Versuchsanordnung	Blutdruck	Trockenrückstand % Einzelbestimmung	Mittelwert	Bemerkungen
1	19. VI. 1912	Katze, 2,7 kg	4,40 Uhr		18,98 18,92	**19,3**	Vormittags reichlich Milch und Öl.
			4,55 » Duct. thor. unterbunden	140			Äthernarkose; nach Unterbindung des Duct. thor. künstliche Atmung.
			5, 5 » 1 mg d-Suprarenin				
			5,07 » 2 » »				
			5,10 » 3 » »				
			5,12 » 3 » »				
			5,16 » 5 » »				Nach Unterbindung des Duct. thor **52 mg** d-Suprarenin im Verlauf von 25 Min. intravenös injiziert.
			5,20 » 5 » »				
			5,22 » 10 » »				
			5,24 »	120	18,37 18,13	18,3	
			5,25 » 10 » »				
			5,30 » 10 » »				
			5,35 »	110	19,0	19,0	
			5,40 »		18,83 18,86	**18,8**	

Ausgangswert 19,0 % } Keine Änderung des Trockenrückstandes.
Endwert . . 18,8 % }

Fortsetzung von Tabelle IV.

Versuch Nr.	Versuch Datum	Tier	Versuchsanordnung	Blutdruck	Trockenrückstand % Einzelbestimmung	Trockenrückstand % Mittelwert	Bemerkungen
2	11. VII. 1912	Katze, 2,8 kg	5,08 Uhr		19,12 19,05	**19,1**	Wie im vorigen Versuch gefüttert.
			5,10 » Duct. thor. unterbunden.				Äthernarkose; dann künstliche Atmung.
			5,12 » 1 mg d-Suprarenin	130			
			5,14 » 2 » »				Nach Ductus-Unterbindung **53 mg** d-Suprarenin im Verlaufe von 33 Minuten intravenös injiziert.
			5,16 » 3 » »				
			5,20 » 5 » »				
			5,26 » 5 » »				
			5,28 » 10 » »				
			5,30 »	130	18,57 18,32	18,9	
			5,32 » 10 » »				
			5,40 » 10 » »				
			5,41 »	120	18,69 18,72	18,7	
			5,44 » 10 » »				
			5,45 » 7 » »				
			6,00 »	120	19,20 19,88	**19,3**	

Ausgangswert 19,1 % } Keine Änderung des Trockenrückstandes.
Endwert . . 19,5 % }

Versuch Nr.	Versuch Datum	Tier	Versuchsanordnung	Blutdruck	Trockenrückstand % Einzelbestimmung	Trockenrückstand % Mittelwert	Bemerkungen
3	18. VII. 1912	Katze, 3 kg	4,50 Uhr		20,07 20,22	**20,1**	Wie im vorigen Versuch gefüttert.
			4,55 » Duct. thor. unterbunden	140			Äthernarkose; künstliche Atmung.
			5,01 » 1 mg d-Suprarenin	240			Nach Duktus-Unterbindung **78 mg** d-Suprarenin im Verlaufe von 55 Minuten intravenös injiziert.
			5,04 » 2 » »				
			5,09 » 3 » »	200			
			5,14 » 5 » »				
			5,15 »	170	18,67 18,86	18,6	
			5,20 » 5 » »				
			5,25 » 10 » »				
			5,30 » 10 » »				
			5,36 »	150	19,50	19,5	
			5,45 » 10 » »				
			5,52 » 10 » »				
			5,55 » 10 » »				
			5,56 » 10 » »	140			
			6,10 »	130	20,41 20,48	**20,4**	

Ausgangswert 20,1 % } Keine Änderung des Trockenrückstandes.
Endwert . . 20,4 % }

Fortsetzung von Tabelle IV.

Versuch Nr.	Versuch Datum	Tier	Versuchsanordnung	Blutdruck	Trockenrückstand % Einzelbestimmung	Trockenrückstand % Mittelwert	Bemerkungen
4	28. I. 1914	Katze, 2,8 kg	4,25 Uhr		21,57 21,37	**21,5**	Wie im vorigen Versuch gefüttert.
			4,55 » Duct. thor. unterbunden				Äthernarkose; nach Dukt.-Unterbindung künstl. Atmung.
			5,12 » 2 mg d-Suprarenin	150			
			5,16 » 4 » »	240			
			5,20 » 6 » »	160			
			5,24 » 10 » »	240			Nach Unterbindung des Ductus thor. **62 mg** d-Suprarenin (d-Suprarenin-Tartarat) intravenös injiziert
			5,28 » 10 » »	200			
			5,32 » 10 » »	180			
			5,35 » 20 » »	180			
			5,38 » $^{1}/_{10}$ » Adrenalin				Danach Adrenalin ($^{1}/_{10}$, $^{1}/_{5}$, $^{1}/_{2}$, 1 mg): keine Steigerung des Blutdruckes.
			5,35 » $^{1}/_{5}$ » »				
			5,40 » $^{1}/_{2}$ » »				
			5,42 » 1 » »				
			5,45 »	180	21,83 21,29	21,6	
			5,50 »		21,44 21,99	21,7	
			6,12 »		21,89 21,43	**21,6**	

Ausgangswert 21,5 % } Keine Änderung des Trockenrückstandes.
Endwert . . 21,6 % }

Versuch Nr.	Versuch Datum	Tier	Versuchsanordnung	Blutdruck	Trockenrückstand % Einzelbestimmung	Trockenrückstand % Mittelwert	Bemerkungen
5	11. II. 1914	Katze, 3,4 kg	4,40 Uhr		20,54 20,29	**20,4**	Wie im vorigen Versuch.
			4,50 » Duct. thor. unterbunden	120			
			5,00 »		19,07 19,23	19,2	Nach Unterbind. des Duct. thorac. **70 mg** d-Suprarenin (Tartarat) intravenös injiziert.
			5,03 » 2 mg d-Suprarenin	160			
			5,05 » 4 » »	200			
			5,10 » 6 » »				
			5,15 » 10 » »				Danach $^{1}/_{10}$, $^{2}/_{10}$, $^{5}/_{10}$ mg Adrenalin: keine Drucksteigerung.
			5,18 » 10 » »	210			
			5,22 » 10 » »	190			
			5,25 » 20 » »				
			5,28 » 8 » »	160			
			5,30 » $^{1}/_{10}$ » Adrenalin				
			5,32 » $^{2}/_{10}$ » »				
			5,35 » $^{5}/_{10}$ » »				
			5,40 »	160	20,12 20,09	20,1	
			6,00 »		20,16 20,32	20,2	
			6,15 »		20,18	**20,2**	

Ausgangswert 20,4 % } Keine Änderung des Trockenrückstandes.
Endwert . . 20,2 % }

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß unter diesen Versuchsbedingungen die schließliche Verminderung der Blutkonzentration ausbleibt, die in den Versuchen der Tabelle II (S. 5) zu konstatieren war, in denen zwar ebenfalls eine Anreicherung des Tieres mit d-Suprarenin vorgenommen war, aber der Zufluß der Lymphe aus dem Ductus thoracicus erhalten blieb[1]).

Es ist wahrscheinlich, daß die nach Abbindung des Ductus thoracicus beobachtete Bluteindickung dadurch zustande kommt, daß zwar wie gewöhnlich Plasmaflüssigkeit aus den Blutkapillaren unter dem Einfluß des normalen arteriellen Druckes in die umgebenden Lymphräume austritt, dieser Flüssigkeitsverlust des Blutes aber nun keine Deckung mehr aus dem Zufluß des Ductus thoracicus findet dagegen kann bei Überladung mit Suprarenin und gleichzeitig abgebundenem Ductus thoracicus ein Plasmaaustritt infolge der Abdichtung der Gefäßwände nicht stattfinden und aus diesem Grunde ändert sich die Blutkonzentration nicht.

Tatsächlich gelingt es auch unter Umständen im Experiment, einen Austritt von künstlich in die Blutbahn eingebrachter Flüssigkeit durch gleichzeitige Überladung mit d-Suprarenin zu verhindern, wie der folgende Versuch lehrt.

Versuch 1. XII. 1913.

Parallelversuch an zwei normalen Katzen. Bei Katze I wird durch intravenöse Injektion von 58 mg d-Suprarenin im Verlaufe von 23 Minuten d-Suprareninzustand erzeugt (Prüfung mit Adrenalin), sodann werden im Verlaufe von weiteren 25 Minuten fünfmal je 10 ccm physiologischer NaCl-Lösung intravenös injiziert. Blutentnahmen vor Beginn des Versuches, unmittelbar nach den d-Suprarenininjektionen, sowie 30 Minuten und 1 Stunde nach der letzten NaCl-Injektion.

Bei Katze II wird ohne Vorbehandlung mit d-Suprarenin die gleiche Menge NaCl-Lösung injiziert; sonst die gleiche Versuchsanordnung.

---

1) In vier von den in der Tabelle angeführten Versuchen zeigte sich 20 bis 30 Minuten nach Unterbindung des Duct. thorac. eine geringe Verdünnung des Blutes, für die eine befriedigende Erklärung fehlt. Daß die Manipulation bei der Ductusunterbindung dabei keine Rolle spielt, zeigte ein entsprechend angeordneter Kontrollversuch.

Katze I, 2500 g.

Zeit	Injektion von	Blutdruck	Trockenrückstand in % Einzelbestimmung	Trockenrückstand in % Mittelwert	Bemerkungen
4,50 Uhr		160	21,25	21,3	bisher injiziert:
4,55 »	2 mg d-Suprarenin (2%ige Lösung)				0,2 ccm Flüssigk.
4,57 »	4 »	180			0,6 » »
5,04 »	6 »				1,2 » »
5,06 »	10 »				1,7 » »
5,12 »	10 »				2,8 » »
5,15 »	20 »	200			3,2 » »
5,17 »	6 »	170			3,5 » »
5,18 »	1/5 » Adrenalin				
5,19 »	1/2 »				
5,20 »	1 »				
5,21 »		170	20,64 20,56	20,6	
5,22 » bis 5,45 »	5 × 10 ccm NaCl-Lösung				
6,15 »			19,91 19,94	19,9	
6,45 »			19,53 19,69	19,6	

Ausgangswert: 21,3% }
Endwert: 19,6% } Verminderung des Trockenrückstandes um 1,7%

Katze II, 2600 g.

Zeit	Injektion von	Trockenrückstand in % Einzelbestimmung	Trockenrückstand in % Mittelwert	Bemerkungen
4,50 Uhr		21,85 21,82	21,8	
5,6 »	1,2 ccm NaCl-Lösung			
5,15 »	1,5 »			
5,19 »	1,5 »			
5,21 »		21,28 21,24	21,3	
5,22 » bis 5,45 »	5 × 10 ccm NaCl-Lösung			
		21,12 21,10	21,1	
		21,65	21,7	

Ausgangswert: 21,8% }
Endwert: 21,7% } Keine Änderung

Im gleichen Sinne verlief auch der folgende Versuch:

Datum	Tier	Versuchsanordnung	Blutdruck	Trockenrückstand in % Einzelbestimmung	Mittelwert	Bemerkungen
3. III. 1913	Katze, 3 kg	4,08 Uhr	100	20,61 20,56	**20,6**	Äthernarkose, künstliche Atmung
		4,09 » 2 mg d-Suprarenin				
		4,12 » 4 » »				
		4,16 » 6 » »				
		4,20 » 10 » »				**80 mg d-Suprarenin im Verlauf von 33 Min. intravenös injiziert**
		4,25 »	140	19,21 19,10	19,2	
		4,26 » 20 » »				Nach Injektion von 42 mg d-Suprarenin: 10 ccm phys. NaCl-Lösung; nach Injektion von weiteren 38 mg d-Suprarenin: 40 ccm NaCl-Lösung
		4,30 » 10 ccm NaCl				
		4,35 »		18,33 18,39	18,4	
		4,36 » 10 mg d-Suprarenin				
		4,37 » 10 » »	120			
		4,42 » 18 » »				
		4,47 » 20 ccm NaCl	110			
		4,52 »		18,66 18,70	18,7	
		4,53 » 10 ccm NaCl				
		4,58 » 10 » NaCl				
		5,8 »	100	18,26 18,21	**18,2**	

Ausgangswert 20,6% }
Endwert . . 18,2% } Verminderung des Trockenrückstandes um 2,4%

In einer anderen Reihe von Versuchen an normalen Katzen bewirkten, wie eingangs erwähnt, große Dosen von d-Suprarenin eine Vermehrung des Trockenrückstandes, also eine Eindickung des Blutes.

Die Versuche sind in Tabelle VI (S. 15) zusammengestellt.

In den drei in der Tabelle VI mitgeteilten Versuchen wurde im Gegensatz zu den früheren Versuchsreihen (Tabelle II) durch die ersten Dosen von d-Suprarenin der Anfangsblutdruck sofort um ein Bedeutendes erhöht und blieb auch im weiteren Verlaufe des Versuches sehr hoch (von 100 auf 230, von 180 auf 260, von 160 auf 280mm Hg). Die rasch eintretende Bluteindickung erfuhr im Versuch Nr. 2 und 3 auch durch Injektion von NaCl-Lösung (30 bzw. 50 ccm) keine Änderung.

Es ist naheliegend, als Ursache der in dieser letzten Versuchsreihe beobachteten Bluteindickung eine gesteigerte Auspressung von Plasma in die Gewebe infolge des hohen Blutdruckes noch vor oder trotz der Abdichtung der Gefäße anzunehmen, analog den Beobachtungen

von O. Heß[1]) und Erb jun.[2]) über Bluteindickung nach künstlicher Blutdrucksteigerung durch Injektion von Suprarenin[3]).

Zusammenfassung: Somit würden für die Änderung der Blutkonzentration nach Nebennierenexstirpation, bzw. nach abnormer Anreicherung des Blutes mit wirksamer Nebennierensubstanz (d-Suprarenin, Adrenalin), zwei Faktoren maßgebend sein: einerseits die Änderungen des Blutdruckes und andererseits die wahrscheinlich durch den Tonuszustand ihrer kontraktilen Substanz bedingte Permeabilität der Blutgefäße und Kapillaren. Ausfall der Nebennieren erhöht letztere, ein dauernder Überschuß an wirksamer Nebennierensubstanz (im Experiment d-Suprarenin) setzt sie herab. Im ersten Fall kann daher auch bei normalem oder erniedrigtem Blutdruck Flüssigkeit aus dem Blut in die Gewebe übertreten (Bluteindickung), im letzteren Falle wird der Übertritt von Flüssigkeit aus dem Blut in die Gewebe erschwert (Blutverdünnung); akute Blutdrucksteigerung (im Experiment durch l-Suprarenin, in manchen Fällen auch durch d-Suprarenin) bewirkt sofortigen Übertritt von Blutflüssigkeit in die Gewebe (Eindickung), wofern nicht schon die vorerwähnte Abdichtung eingetreten ist.

Tabelle VI.

Versuch		Tier	Versuchsanordnung	Blutdruck	Trockenrückstand in %		Bemerkungen
Nr.	Datum				Einzelbestimmung	Mittelwert	
1	6. XI. 1909	Katze, 3,5 kg	9,46 Uhr	100	19,60 19,73	**19,7**	Äthernarkose; 1,5 g Urethan
			9,47 » 10 mg d-Suprarenin				
			9,53 » 10 » »				
			9,45 »	230	20,94 20,85	20,9	
			10,00 » 5 » »				
			10,02 »	200	21,43 21,50	21,5	**22 mg** d-Suprarenin im Verlauf von 27 Min. intravenös injiziert
			10,03 » 2 » »				
			10,05 » 5 » »				
			10,13 »	170	21,59	**21,6**	10,5—10,12 Uhr: 1/10, 2/10, 5/10, 1 mg Adrenalin, keine Drucksteigerung

Ausgangswert 19,7% } Vermehrung des Trockenrückstandes um **0,9**%
Endwert . . 21,6% }

1) O. Heß, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 79, 1903, S. 128.
2) Erb jun., ebenda Bd. 88, 1906, S. 36.
3) Auch die von Bertelli, Falta und Schweeger (Zeitschr, f. klin. Med. Bd. 71, 1910, S. 23) nach intravenöser und subkutaner Injektion von Adrenalin bei Hunden beobachtete Hyperglobulie findet sicherlich, teilweise wenigstens, in Blutdrucksteigerung ihre Erklärung.

Fortsetzung von Tabelle VI.

Versuch Nr.	Datum	Tier	Versuchsanordnung	Blutdruck	Trockenrückstand in % Einzelbestimmung	Mittelwert	Bemerkungen
2	16.XII. 1912	Katze, 3 kg	5,08 Uhr	180	19,55 19,53	**19,5**	Äthernarkose; künstliche Atmung
			5,10 » 2 mg d-Suprarenin				
			5,11 »				
			5,15 » 4 » »				**56 mg** d-Suprarenin im Verlauf von $1^h 12'$ intravenös injiziert
			5,18 »				
			5,20 » 6 » »				
			5,24 »				
			5,26 »	180	20,51 20,52	20,5	
			5,30 » 12 » »	200			
			5,32 »				
			5,35 » 20 » »	220			
			5,36 » 2 » »				
			5,38 »	190	20,35 20,39	**20,4**	
			5,40 » 10 ccm NaCl-Lösg.				
			5,50 »		20,32 20,41	20,4	
			6,20 »	160	20,36	**20,4**	

Ausgangswert 19,5% } Vermehrung des Trockenrückstandes um **0,9**%
Endwert . . 20,4% }

Versuch Nr.	Datum	Tier	Versuchsanordnung	Blutdruck	Einzelbestimmung	Mittelwert	Bemerkungen
3	24. I. 1913	Katze, 3,4 kg	4,40 Uhr	160	19,45 19,41	**19,4**	
			4,42 » 2 mg d-Suprarenin				
			4,44 »	280			
			4,46 » 3 » »				
			4,48 »	280			
			4,52 » 5 » »				
			4,57 » 8 » »				
			5,00 »	200			
			5,02 » 10 » »				
			5,05 »	210	21,34 21,23	21,3	
			5,10 » 15 » »				
			5,12 »	180	21,51 21,34	**21,4**	**83 mg** d-Suprarenin im Verlauf von 28 Min. intravenös injiziert
			5,17 » 20 » »				
			5,18 »	190			
			5,20 » 10 ccm NaCl-Lösg.				
			5,35 » 10 » »				
			5,40 » 20 mg d-Suprarenin	200			
			5,45 » 10 ccm NaCl-Lösg.				
			6,05 »	190	21,92 21,88	**21,9**	

Ausgangswert 19,4% } Vermehrung des Trockenrückstandes um **2,5**%
Endwert . . 21,9% }

II.

Aus dem pharmakologischen Institut in Zürich.

Über den Einfluß der lokalen Erwärmung der Temperaturregulierungszentren auf die Körpertemperatur.

(Zur Kenntnis des Fieberanstiegs. 3. Mitteilung.)

Von

M. Cloetta und **E. Waser.**

(Mit 7 Figuren.)

In Anlehnung an frühere Versuche von R. H. Kahn[1]) hat H. G. Barbour[2]) sich die Frage vorgelegt, ob direkte Erwärmung der Temperaturregulierungszentren als ein die Körpertemperatur herabsetzender Eingriff zu betrachten sei und dementsprechend die Einwirkung von Kälte ebenda als ein Fiebererzeuger. Er ging dabei von der Idee aus, daß eigentlich die Temperatur im Fieber ins ungemessene steigen müßte, wenn nicht eine Gegenregulierung da wäre, und als solch ein Sicherheitsventil betrachtet er das überhitzte Blut. Dieses wirke auf das durch die fiebererzeugenden Substanzen gereizte Zentrum beruhigend ein und veranlasse dadurch ein Stehenbleiben oder Zurückweichen der Körpertemperatur. Diese theoretisch durchaus zweckmäßig erscheinende Überlegung hat er durch Experimente zur Gewißheit zu erheben versucht. Es wurden Kaninchen an der Stelle des gewöhnlichen Wärmestiches streng aseptisch trepaniert, in die Öffnung ein Metallzylinder von 7 mm Durchmesser eingeschraubt und durch diesen letzteren ein Wärmeröhrchen mit Zu- und Abflußkanüle 15 mm tief in das Gehirn eingeschoben. Durch Gummischläuche konnte so kaltes oder warmes Wasser durch das im Gehirn liegende Röhrchen geführt und damit die anliegenden Gehirnpartien erwärmt oder abgekühlt werden. Selbstverständlich trat bei allen Tieren infolge der Einführung des Apparates ein typisches Stichfieber auf; die

1) R. H. Kahn, Arch. f. Physiol. u. Anatomie (Physiol. Abtlg.) 1904, Suppl. S. 81.

2) H. G. Barbour, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 70, S. 1.

mit dem Durchleiten verschieden temperierten Wassers erzielten Resultate beziehen sich somit auf diesen pathologischen Zustand. Es konnte dabei festgestellt werden, daß der Durchfluß von warmem Wasser zu einem Sinken der Rektaltemperatur führte, von kühlem dagegen zu einem Anstieg. Durch ein in die Schlauchleitung eingesetztes Thermometer ergab sich des genaueren, daß zur Herabsetzung der Rektaltemperatur noch eine Wärme des Wassers von 42° genügte, daß dagegen bei 41,2° schon die Körpertemperatur wieder zu steigen begann. Es erscheint durch dieses Ergebnis die sehr einleuchtende Theorie Barbours wohl begründet.

Wir haben zu diesem für die ganze Fieberlehre sehr wichtigen Problem in nachfolgendem Stellung genommen. Wir wurden dazu veranlaßt durch unsere vorausgegangenen experimentellen Erfahrungen[1]. Wir hatten bei jenen erkannt, daß fiebererzeugende Substanzen tatsächlich ihren Einfluß zeitlich und topographisch zuerst am Temperaturregulierungszentrum ausüben und daß diese Störung genau in der gleichen Weise eintritt, wenn die Substanz vom Blutwege aus, oder wenn sie direkt durch intrazerebrale Injektion appliziert wird: Immer stellt sich eine Temperaturerhöhung zuerst nur im Gebiet der Seitenventrikel ein. Ist aber dann einmal die Fieberbewegung, d. h. die Erhöhung der Wärmeproduktion, durch Erregung dieses Zentrums eingeleitet, so steigt die Temperatur je nach der Höhe der Dosis dauernd weiter, bis in einzelnen Fällen die Tiere an Überhitzung bei Temperaturen von 44° zugrunde gingen. Bei den gleichzeitigen Messungen von Gehirn- und Darmtemperatur hatten wir dabei nie den Eindruck, daß eine automatische Regulierung durch die Bluttemperatur im Sinne Barbours bestehe, sondern es schien uns das Verhalten der Körpertemperatur lediglich abhängig von dem Grad der Erregung der betr. Zentren, d. h. also von der individuellen Dosis der fiebererzeugenden Substanz. Aber das waren doch mehr allgemeine Eindrücke, die zunächst keine Beweiskraft gegenüber den Barbourschen Resultaten beanspruchen durften.

Es handelte sich also für uns darum, Gewißheit zu erlangen, ob der Bluttemperatur eine solche regulierende Fähigkeit zukomme, oder, genauer ausgedrückt: ob die Erwärmung der Regulierungszentren einen antipyretischen Einfluß habe. Der Barbourschen Methodik durften wir uns dazu nicht bedienen, denn sie hatte ja in der Hand ihres Autors durchaus eindeutige Resultate ergeben, eine Nachprüfung erachteten wir daher für ganz überflüssig. Dagegen hielten wir

1) Cloetta und Waser, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 73, S. 436 u. Bd. 75, S. 406.

es wohl für geboten, durch andere Verfahren das gleiche Problem in Angriff zu nehmen. Von besonderer Wichtigkeit erschien es uns dabei, die Versuche auch an normalen Tieren durchzuführen. Denn wenn wirklich eine lokale Erwärmung der Temperaturzentren zu einem Sinken der Körpertemperatur Veranlassung gibt, so muß eine solche automatische Regulierung am normalen Tier mit intaktem, gut funktionierendem Zentrum ganz besonders deutlich zum Ausdruck kommen, da ja durch den Fieberprozeß keine prinzipiell neuen Eigenschaften des Zentrums geschaffen werden können. Ob dies der Fall, läßt sich mit der Barbourschen Methodik nicht eruieren, da ja alle Tiere sich infolge der bedeutenden Verletzung des Gehirns durch Einstoßen des etwa 5 mm dicken Röhrchens im Zustand des Stichfiebers befanden. Wir haben deshalb nach einem Verfahren gesucht, das uns gestattete, ohne jede Verletzung des Gehirns zirkumskripte Partien im Innern desselben beliebig, und zwar womöglich auch genau dosiert zu erwärmen, und den Einfluß dieser Prozedur auf die Körpertemperatur festzustellen. Über den Grad der Erwärmung der Gehirnsubstanz selber, die Barbour erzielte, geben uns seine Zahlen keine genauere Auskunft, da ja nur die Temperatur des zufließenden Wassers außerhalb des Schädels gemessen wurde. Den genannten Anforderungen schien die Anwendung der »Diathermie« zu entsprechen. Durch die Liebenswürdigkeit der Firma Siemens & Halske, Bureau Zürich, wurde uns ein solcher Apparat zur Verfügung gestellt. Ohne auf eine detaillierte Beschreibung desselben eingehen zu wollen[1], müssen wir doch ausdrücklich darauf hinweisen, daß nach der genauen Anordnung der verschiedenen Stromkreise, die durch magnetische Induktion entstehen, es ausgeschlossen ist, daß das Versuchstier elektrische Schläge erhält. Durch die rein magnetische Koppelung ist außerdem noch eine äußerst feine Regulierung, bzw. Dosierung der Wärmewirkung möglich, indem durch verschiedene Einstellung des auf der Tischplatte des Apparates befindlichen Hebels, welcher eine Skala von 0—10 bestreicht, die Entfernung der Spulen der beiden Schwingungskreise, und damit die Stromstärke im Sekundärkreis beliebig variiert werden kann. Die eine der beiden Spulen ist außerdem noch unterteilt, so daß man mit der ganzen oder halben Stromstärke[2] arbeiten kann. Diese Koppelungsvorrichtung gestattet,

---

1) Solche finden sich schon häufig in der Literatur, z. B. Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 1; Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 23 usw.

2) Wir benutzten stets die Polklemmen 0 und 1, und wandten infolgedessen nur die halbe Stromstärke an.

die Stromstärkenwerte genau auf Bruchteile von Ampères einzustellen, was zur Erzielung einer gleichbleibenden, homogenen Erwärmung nötig ist.

Die mit dem Apparat erzeugten Hochfrequenzströme besitzen die außerordentlich hohe Schwingungszahl von durchschnittlich 1 Million pro Sekunde. Dieser enorm hohen Wechselzahl ist es auch zuzuschreiben, daß der Strom nicht mehr imstande ist, irgendwelche chemischen Nerven- oder Muskelwirkungen auszulösen, indem bereits vor Eintritt einer chemischen Reaktion, welche immerhin eine gewisse Zeit erfordert, der Strom seine Richtung ändert und damit auch die Wirkung wieder aufgehoben wird. Der physiologische Einfluß derartiger hochfrequenter Wechselströme äußert sich lediglich in einer Erhöhung der Gewebetemperatur durch Joulesche Stromwärme ohne jede Nebenwirkung; sensible oder motorische Reizungen erscheinen daher ausgeschlossen. Das ist der Grund, weshalb diese Ströme auch in so hoher Intensität angewendet werden können.

I. Feststellung des Einflusses der Diathermie auf die Temperatur der Seitenventrikel.

Zunächst handelt es sich darum, genaueren Aufschluß zu erhalten über die im Gebiet der Seitenventrikel mit dem Diathermieverfahren zu erzeugenden lokalen Temperatursteigerungen. Die Versuche wurden an Kaninchen durchgeführt. Dieselben waren zum Teil in der früher von uns beschriebenen Weise mit dem Bauch auf einen regulierten elektrischen Thermophor gelegt, auf dem sie bis zur konstanten Einstellung ihrer Rektaltemperatur ohne Eingriff liegen blieben, teils waren sie in kleinen Holzkästchen sitzend untergebracht, wobei die Messung im Darm sehr bequem mit Thermoelementen vorgenommen werden kann. Um Zuckungen und Unruhe möglichst fernzuhalten, erhielten fast alle Tiere subkutane Chloralhydratinjektionen von 0,12 g pro Kilogramm Tier. An dem Aisenstatschen Punkt für den Wärmestich wurde in Lokalanästhesie ein kleines Loch von etwa 0,8 mm Durchmesser in den Schädel gebohrt und durch dieses ein feines Thermoelement von 0,5 mm Durchmesser in den Seitenventrikel eingeführt[1]). Sowie bei den verschiedenen Tieren die Temperaturen im Rektum und Gehirn ganz konstant, d. h. auf $^1/_{50}{}^{\circ}$ genau sich eingestellt hatten, wurde mit der Diathermie begonnen.

1) Durch unsere früheren Versuche ist zur Genüge festgestellt, daß die Einführung eines solchen feinen Elementes gar keinen Einfluß auf die Körpertemperatur hat; auch nach dessen Entfernung bleiben die Tiere völlig normal.

Wir bedienten uns kleiner, runder Elektroden aus Messing von $^1/_2$ qcm Fläche. Die Haut und die Haare zu beiden Seiten des Schädels, genau entsprechend der Basis des versenkten Thermoelementes, wurden gut mit NaCl-Lösung befeuchtet und dann die Elektroden fest auf beiden Seiten aufgesetzt und durch die ganze Versuchsdauer hin durch einen Diener gut angedrückt, wobei eine andere Person von Zeit zu Zeit immer wieder aus einer Pipette die Befeuchtung um dieselben herum erneuerte. Dieses Vorgehen ist sehr wichtig, weil bei nicht fest aufliegenden Elektroden und bei mangelnder Feuchtigkeit infolge zu hoher Widerstände sofort lokale Verbrennungen entstehen, wobei die Tiere natürlich unruhig werden und dadurch die Temperatur des Darmes beeinflussen. Es dürfen überhaupt nur solche Versuche verwertet werden, bei denen die Tiere ganz ruhig sich verhalten; Zuckungen mit den Hinterbeinen verändern augenblicklich die Rektaltemperatur. Durch derartige Bewegungen der Tiere können alle möglichen Temperaturkurven erhalten werden, die aber durchaus nicht den reinen Vorgängen im Körper entsprechen.

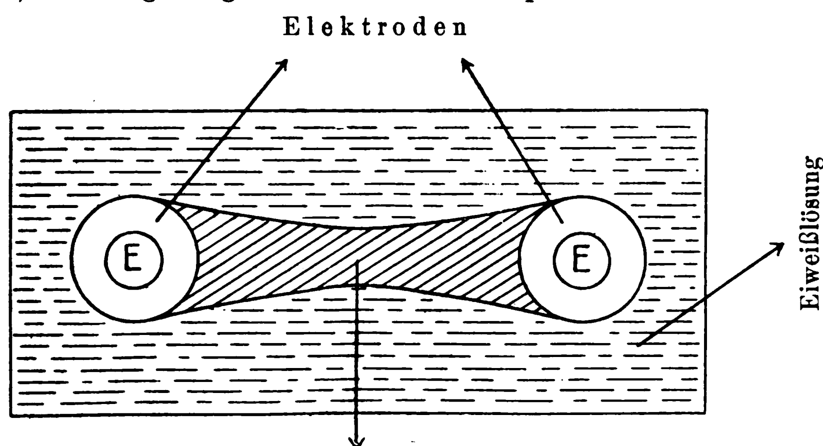
Wird nun nach diesen Präparationen der Strom eingeschaltet, so steigt fast momentan die Temperatur im Ventrikelgebiet an. Es ist natürlich schwer zu sagen, welche genaue räumliche Ausdehnung die Stromlinien im Einzelfalle innerhalb des Gehirns einnehmen; jedenfalls werden die zunächst den Ventrikeln gelegenen Partien sekundär ebenfalls noch beeinflußt, wie gleichzeitige Messungen im Ventrikel und Vorderhirn ergaben. Gegenüber dem Barbourschen Verfahren hat das unsrige den Vorteil, daß nicht nur ein zirkumskriptes Gebiet eines Seitenventrikels erwärmt wird, sondern sicher alle Zentren in jenem Gebiet gleichzeitig und gleich stark beeinflußt werden. An totem Material, z. B. an einer Eiweißlösung, läßt sich durch den Gerinnungsvorgang, den man bei hohen Stromstärken erzielen kann, die Zone der direkten Wärmewirkung ziemlich genau feststellen; man erhält ungefähr folgendes Bild der Wirkungszone (Fig. 1).

Jedenfalls mußte es gemäß den ersten orientierenden Versuchen auf diese Weise gelingen, ohne jede Verletzung eine Temperaturerhöhung in den Seitenventrikeln herbeizuführen.

Wir haben nun zunächst versucht festzustellen, ob sich durch Dosierung der Stromstärke auch die Erhöhung der Temperatur im Gehirn bestimmt einstellen lasse. Es war das technisch insofern von Bedeutung, als bei positiven Ergebnissen eventuell bei einzelnen Versuchen auf die Einführung der Elemente verzichtet werden konnte,

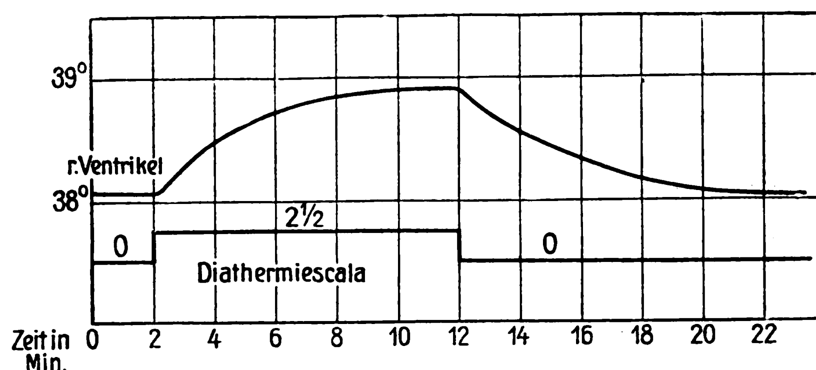
ohne Beeinträchtigung unserer Kenntnisse über die erzielte Temperaturerhöhung. Das allgemeine Ergebnis unserer diesbezüglichen Versuche war folgendes:

Wird die Koppelung des Diathermieapparats z. B. auf $2^1/_2$[1]) gestellt, so steigt augenblicklich die Temperatur im Ventrikel an,



Figur 1.

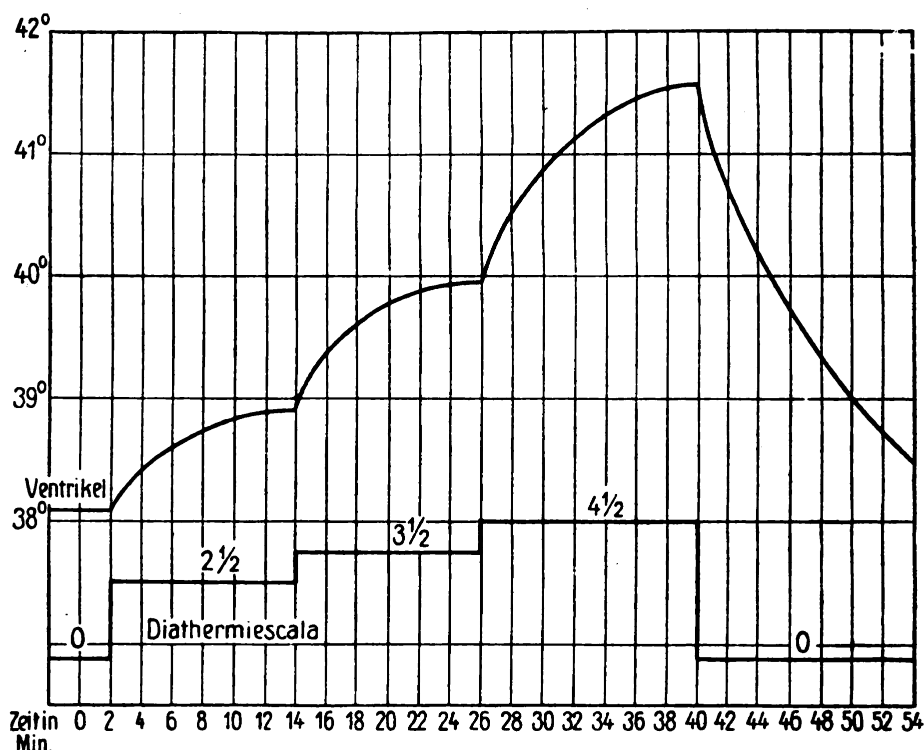
anfänglich sehr rasch, nach und nach weniger, so daß eine Kurve entsteht, und etwa 10 Minuten nach Beginn bleibt die Temperatur im Gehirn konstant stehen, gegenüber dem Ausgangswert um etwa 0,8—1,0° erhöht. Wird nun die Stromzufuhr ausgeschaltet, so beginnt auch wieder fast augenblicklich der Temperaturabfall im Gehirn; nach etwa 12 Minuten ist der Ausgangspunkt wieder erreicht. Es braucht im allgemeinen ein paar Minuten mehr zur Wiedereinstellung auf die Norm als zum Anstieg. Fig. 2 stellt das Schema eines solchen Versuches dar.



Figur 2.

1) Diese Zahlen beziehen sich auf die an dem Apparat befindliche und mit Zeigervorrichtung versehene Koppelungsvorrichtung.

Ist nun z. B. bei der Einstellung des Apparates auf $2^1/_2$ nach 10 Minuten das Plateau erreicht und wird dann auf $3^1/_2$ eingeschaltet, so beginnt augenblicklich eine weitere Steigerung, bis nach Verlauf einer erneuten Frist, die etwa 6 Minuten beträgt, wieder ein Plateau erreicht ist, auf dem die Temperatur konstant bleibt. Wird nun auf 4 oder 5 umgeschaltet, so erfolgt wieder ein rascher Anstieg und nach einigen Minuten auch hier wieder Einstellung auf einem bestimmten Niveau. Dieses Verhalten wird durch Fig. 3 illustriert.



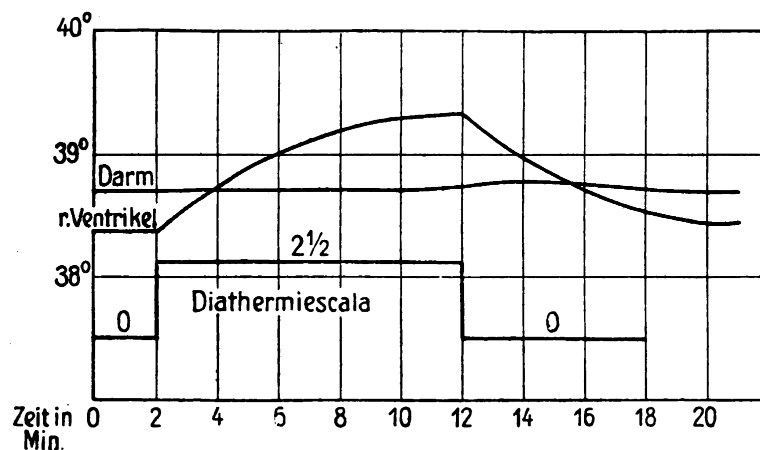
Figur 3.

Auf Grund dieser Feststellungen können wir mit Sicherheit annehmen, daß es gelingt im Gehirn eine dem Grad und der Ausdehnung nach bestimmte Temperaturerhöhung herbeizuführen und daß diese Temperatur annähernd proportional ist der angewendeten Stromstärke. Natürlich kommen da einzelne individuelle Abweichungen vor, welche bedingt sind durch die Dicke der Behaarung, der Weichteile, des Schädels und des Gehirndurchmessers. Im allgemeinen waren aber die Resultate doch so gleichmäßig, daß man an Hand der aus einer Reihe von Versuchen gewonnenen Tabelle zum voraus sagen konnte, wie hoch die Temperatur im Gehirn bei einer bestimmten Einstellung des Apparates steigen werde und wie schnell im

allgemeinen die Konstanz erreicht sein werde. Für die Erzielung einer möglichst raschen Einstellung hatte es sich dabei technisch als vorteilhaft erwiesen, zuerst auf eine etwas höhere Stufe einzustellen und wenn dann eine gewisse Steigerung der Ventrikeltemperatur erzielt war, auf die niedrigere zurückzudrehen, worauf ziemlich rasch die definitive Einstellung erfolgte.

II. Einfluß der erhöhten Ventrikeltemperatur auf die Körpertemperatur.

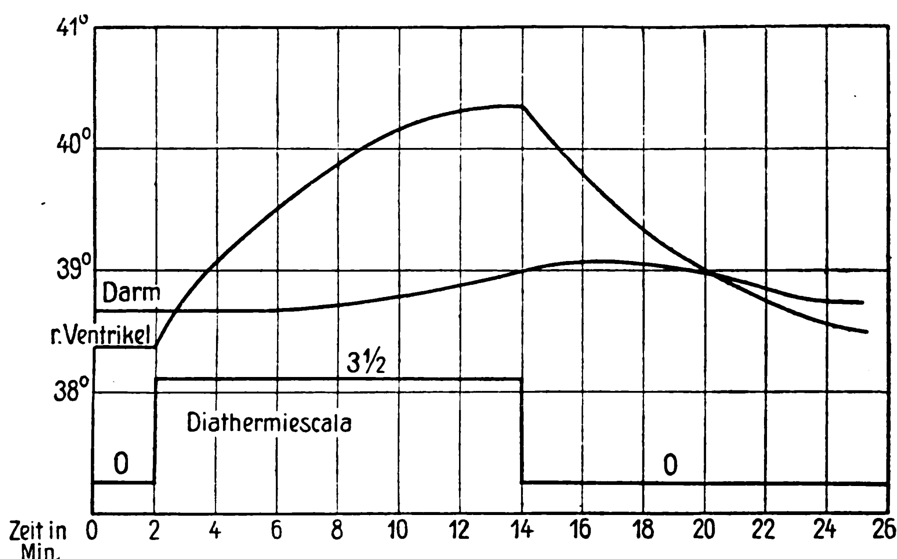
Nachdem die durch Diathermie bedingten intrazerebralen Temperaturveränderungen festgestellt waren, haben wir untersucht, welchen Einfluß eine derartig bewirkte Erhöhung der Ventrikeltemperatur auf die Gesamtkörpertemperatur des normalen Tieres ausübe. Es wurden die betreffenden Kaninchen entweder in Bauchlage,



Figur 4.

auf dem Termophor liegend auf einem Brettchen fixiert, oder in einem Holzkästchen sitzend untergebracht, ohne spezielle Wärmvorrichtung. Die Temperatur im Rektum wurde mit einem geaichten Hg-Thermometer oder mit einem Thermoelement bestimmt; im Ventrikel wurde in gewohnter Weise mit Thermoelement gemessen. Wenn die normale Temperatur des betreffenden Tieres konstant geworden, so wurde der Diathermiestrom eingeschaltet, worauf sofort die Gehirntemperatur zu steigen begann. Wurde nun auf $2^1/_2$ z. B. eingestellt, so ergab sich entsprechend dem vorausgehenden im Gehirn eine Erhöhung um etwa 1° in 10 Minuten. Die Rektaltemperatur zeigte dabei keine Veränderung, jedenfalls keine Tendenz zum Fallen (Fig. 4). Wurde dagegen die Stromstärke auf $3^1/_2$ gestellt, so daß

die Ventrikeltemperatur rasch anstieg bis auf + 2°, so zeigte sich im Rektum nach einem kurzen Latenzstadium von etwa 3—4 Minuten eine Tendenz zum Steigen, die langsam die Temperatur daselbst um etwa 0,3° in 6—8 Minuten erhöhte. Wurde nun bei erreichter Konstanz im Gehirn die Diathermie ausgeschaltet und gleichzeitig der Schädel oben durch Äther abgekühlt, so stürzte die Ventrikeltemperatur sehr rasch hinunter, und nach etwa 2 Minuten Intervall fing auch die Darmtemperatur an zu sinken (Fig. 5). Genau das gleiche,



Figur 5.

nur mit entsprechend noch stärkeren Ausschlägen, wurde bei Einschaltung auf Stromstärke 4 oder 5 erreicht. Im letzteren Fall stieg die Ventrikeltemperatur in 12 Minuten um etwa 3°, die Temperatur im Rektum begann etwa 2 Minuten später schon zu steigen und erreichte in derselben Zeit etwa 1° Erhöhung.

Aus vielen derartigen Versuchen gewannen wir den bestimmten Eindruck, daß eine Einstellung auf 2½, welche, wie erwähnt, eine Erhöhung der Gehirntemperatur von im Maximum 1° erzielte, ohne Einfluß war auf die Körperwärme, und zwar sowohl bei Kaninchen mit Thermophorpackung, als auch bei solchen in einfachen Holzkasten. Dagegen schien uns die Einstellung auf 3½ einen kritischen Punkt darzustellen, indem hier die Temperatur im Rektum bald nachher ebenfalls zu steigen anfing, während bei Einstellung 3 meist keine Erhöhung im Darm sich einstellte. Je intensiver die Diathermie angewendet wurde, um so schneller und kräftiger stieg die Darm-

temperatur, so daß man entschieden den Eindruck gewann, es bestehe eine gewisse Grenze, von welcher ab die Erhöhung der Eigentemperatur der Seitenventrikel zu einer allgemeinen Fieberbewegung führe. Diese Grenze scheint etwa $1^1/_2{}^\circ$ über der Normaltemperatur zu liegen.

Gegen diese Deutung unserer Ergebnisse läßt sich zunächst der Einwand erheben, daß es bei dem Verhalten der Darmtemperatur sich lediglich um den Einfluß der mit der Diathermie in den Körper eingeführten Kalorien handle, also um künstliche Wärmestauung. Dieser Einwurf läßt sich durch folgendes widerlegen: Wird auf Stärke $2^1/_2$ eingestellt, wobei in 10 oder 15 Minuten die Darmtemperatur sich erfahrungsgemäß nicht ändert, oder höchstens um etwa 0,1° steigt, so gehen in dieser Zeit sicherlich viel mehr Wärmemengen in den Körper hinein, als in 4 Minuten bei Einstellung auf $3^1/_2$; nach dieser Zeit und bei dieser Einstellung beginnt aber im Durchschnitt bereits die Steigerung im Darm. Ob der Darm steigt oder nicht, scheint uns in der Hauptsache von der Intensität der Steigerung der Gehirntemperatur abzuhängen; je steiler dort die Kurve verläuft, um so rascher folgt der Darm; es scheint demnach die rasche Steigerung der Eigentemperatur der Seitenventrikel einen funktionellen Reiz auf das Temperaturregulierungszentrum auszuüben.

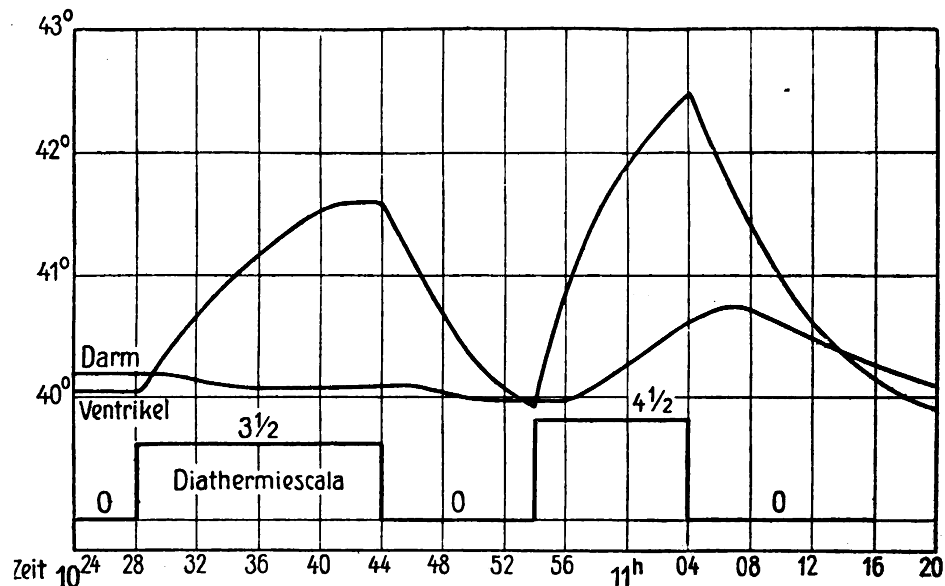
Wir haben ferner noch eine Kontrolle dadurch ausgeübt, daß wir die betreffenden Strommengen nicht durch das Gehirn, sondern durch eine andere, etwa gleich große Körpermasse hindurchgesandt haben. Würde es sich wirklich nur um eine Wärmestauung bei den Gehirnversuchen handeln, so müßte der Darm sich hier natürlich gleich verhalten. Es wurden zu diesem Zwecke die Elektroden auf die Unterkieferwinkel aufgesetzt. Bei Einstellung $2^1/_2$ zeigte sich gar keine Änderung der Darmtemperatur innerhalb 12 Minuten; bei $3^1/_2$ stieg dieselbe nach 10 Minuten um $^1/_{10}{}^\circ$. Es scheint also bei der letzteren Einstellung nach und nach doch eine Erwärmung des Gesamtkörpers von den Elektroden aus stattzufinden; diese war aber viel geringer hier als bei der Passage des Stromes durch die Seitenventrikel, obwohl der gesamte Querdurchmesser der Gewebe am Unterkiefer ungefähr gleich groß war.

Bei der exakten Einstellung des Temperaturregulierungszentrums beim normalen Tier hätte man somit erwarten sollen, daß eine Erhöhung der Eigentemperatur dieses Zentrums um 1—1,5°, entsprechend den Resultaten von Barbour, ein Fallen der Darmtemperatur zur Folge hätte; das ist aber nicht eingetreten; es haben im Gegenteil höhere Strommengen mit raschem Steigen der Eigentemperatur des Zentrums als fiebererzeugender Reiz daselbst gewirkt.

III. Versuche an fiebernden Tieren.

Entsprechend den Versuchsbedingungen von Barbour, der die lokale Wärmewirkung im Gehirn am fiebernden Tier untersuchen mußte, haben wir ebenfalls unter solchen Bedingungen die Diathermie auf die Seitenventrikel einwirken lassen. Das Fieber wurde erzeugt teils durch Injektion von ac. β-Tetrahydronaphthylamin-Chlorhydrat, teils durch Wärmestich, teils durch Colitoxin.

Die Versuche mit β-T. gaben kein so ganz regelmäßiges Bild wie bei den normalen Tieren; im speziellen wurde die Grenze von



Figur 6.

Stromstärkeeinstellung $3^1/_2$ hier nicht mehr genau respektiert in bezug auf das Verhalten des Darmes. Als Beispiel sei Versuch 7 erwähnt. Das Kaninchen hatte um 9 Uhr eine normale Temperatur von 38,6°; es erhielt 0,025 g β-T. intravenös; um 10,21 Uhr ist die Darmtemperatur auf 40,05° gestiegen. Bei dem auf dem Thermophor liegenden Tier wird das Thermoelement in das Gehirn eingeführt und der Diathermieapparat zuerst auf $3^1/_2$ gestellt, was entgegen den Normalversuchen gar keine Steigerung im Darm, sondern eine kleine Senkung zur Folge hatte. Wurde dann auf $4^1/_2$ gestellt, so ging die Ventrikeltemperatur ganz steil hinauf, während jetzt auch im Rektum fast momentan die Steigerung einsetzte. Die Fig. 6 zeigt den Verlauf des interessanten Versuchs. Wir vermuten, daß

durch die β-T.-Injektion eine Störung im Sinne einer Höhereinstellung in den Seitenventrikeln eintrat, so daß auf die Stromstärke $3^1/_2$ noch keine Erregung zustande kam, die zu einer Erhöhung der Gesamtkörpertemperatur führte. Bei $4^1/_2$ war aber offenbar diese Grenze erreicht.

Bei drei anderen Tieren, die ebenfalls die gleichen Mengen β-T. bekommen hatten und mit Temperatursteigerung von je 1° reagierten, wurde von der Einführung des Thermoelementes in das Gehirn abgesehen, weil wir ja auf Grund unserer Erfahrungen schon genau wußten, wie hoch bei Anwendung der verschiedenen Stromstärken die Erwärmung in den Seitenventrikeln steigen werde. Die Tiere waren demnach absolut unverletzt und saßen in dem Holzkästchen. Wie bei den Normalversuchen, so hatte hier die Anwendung von Stromstärke $2^1/_2$ keinen Einfluß auf die Darmtemperatur, während bei $3^1/_2$ der Darm, und zwar eher noch rascher als beim Normalen zu steigen begann. 2 Minuten nach Aussetzen der Diathermie bei gleichzeitiger Ätherkühlung des Schädeldaches, fiel die Rektaltemperatur wieder rasch zum Ausgangspunkt.

Schließlich wurde noch ein Versuch in der Weise ausgeführt, daß durch Einstellung auf $2^1/_2$ des Apparates die Ventrikeltemperatur um 1,1° über die Norm erhöht und konstant erhalten wurde; ebenfalls konstant, aber nicht erhöht war der Darm. Nun wurden 0,02 g β-T. intravenös eingespritzt. Das Resultat war genau dasselbe wie bei einem normalen Tier, d. h. 25 Sekunden nach der Injektion stieg die Ventrikel- und 60 Sekunden nachher die Darmtemperatur.

Im Zustand des Wärmestichfiebers haben wir nur einen Versuch gemacht, da derselbe genau das gleiche Resultat ergab wie die anderen. Wir geben im folgenden das Protokoll wieder:

Versuch 13.

Kaninchen, 2200 g, Normaltemperatur 39,4°. Um 11,45 Uhr Stich im rechten Ventrikel. Die Temperatur steigt bis 2 Uhr auf 40,5°. Die Temperatur im Ventrikel wird nicht gemessen, um keinerlei Störung hervorzubringen; das Tier sitzt im Holzkästchen, Thermoelement im Darm. Die Einstellung auf $2^1/_2$ Stromstärke ändert während 14 Minuten nichts an der Darmtemperatur. Bei Einstellen auf $3^1/_2$ beginnt schon nach 1 Minute die Darmtemperatur zu steigen und erreicht nach 10 Minuten sogar + 0,39°. Bei Aussetzen der Diathermie beginnt die Temperatur im Darm nach 2 Minuten zu fallen und bleibt nach 5 Minuten stehen, um $^1/_{10}$° höher als die Ausgangstemperatur.

Das infektiöse Fieber, das wir auch noch untersuchten, wurde durch subkutane Injektion von filtrierten Colikulturen erzeugt.

Versuch 14.

Kaninchen, 2600 g, Normaltemperatur 38,5°. Injektion von 1,5 ccm Colifiltrat um 11 Uhr vormittags. Um 4,20 Uhr nachmittags hat sich die Temperatur ziemlich genau auf 39,3° eingestellt. Es wurde auch diesem Tier kein Thermoelement in den Ventrikel, sondern nur in den Darm eingeführt; es befand sich im Holzkästchen sitzend.

Zeit	Darm-temperatur	Diathermie-skala	Bemerkungen
4,20 Uhr	39,30°	0	—
4,40	39,33	»	—
4,44	39,30	»	Elektroden am Schädel angesetzt.
4,46	39,32	2 1/2	Der Strom wird eingeschaltet.
4,50	39,32	»	—
4,54	39,34	»	—
5,00	30,37	»	—
5,01	39,37	3 1/2	Stärkerer Strom eingeschaltet.
5,02	39,43	»	—
5,04	39,50	»	—
5,08	39,59	»	—
5,11	39,72	0	Elektroden entfernt.

Dieser Versuch im Infektionsfieber ist also genau verlaufen wie die normalen, d. h. die Einstellung auf 2 1/2 (Steigerung im Gehirn auf etwa 1°) blieb fast ohne Einfluß auf den Darm; bei Einstellung auf 3 1/2 beginnt die Darmtemperatur rasch zu steigen.

Versuch 9.

Kaninchen, 2300 g, Normaltemperatur 39,10°. Um 12 Uhr vormittags Injektion von 1 ccm Colifiltrat. Mittags 4 Uhr Temperatur 40,1°. Tier auf Thermophor gelegt; Thermoelement im linken Ventrikel.

Zeit	Darm-temperatur	Ventrikel-temperatur	Diathermie-skala	Bemerkungen
4,30 Uhr	40,10°	39,97°	0	Elektroden aufgelegt.
4,32	40,10	39,97	»	
4,34	40,10	39,97	3 1/2	Strom wird eingeschaltet.
4,35	40,10	40,21	»	
4,36	40,15	40,34	»	
4,38	40,20	40,69	»	
4,40	40,30	41,28	»	
4,42	40,48	41,73	»	
4,44	40,60	41,87	0	Strom wird ausgeschaltet.
4,46	40,50	41,54	»	
4,48	40,40	40,83	»	
4,50	40,33	40,50	»	
4,52	40,30	40,37	»	
4,54	40,25	40,09	»	

Zeit	Darm-temperatur	Ventrikel-temperatur	Diathermie-skala	Bemerkungen
4,58 Uhr	40,20°	39,94°	3	Strom wird wieder eingeschaltet.
5,00	40,20	40,16	»	
5,02	40,20	40,59	»	
5,04	40,20	40,90	»	
5,06	40,20	41,11	»	
5,08	40,25	41,28	»	
5,09	40,30	41,48	4 1/2	Strom wird verstärkt.
5,10	40,40	42,07	»	
5,11	40,50	42,30	0	Strom wird ausgeschaltet.
5,12	40,55	42,17	»	
5,14	40,43	41,54	»	
5,16	40,35	40,96	»	

Auch hier zeigt sich ein dem Normalen analoges Verhalten des im Colifieber befindlichen Tieres. Trotzdem die eingestellte Fiebertemperatur des Tieres im Ventrikel nur 39,97° beträgt und durch die Diathermie bei 4 1/2 Stromstärke die Eigentemperatur daselbst auf 42,30° steigt, so sinkt im Darm die Temperatur nicht, sondern sie steigt entsprechend der stärkeren Erregung des Wärmezentrums an, während sie bei der schwächeren Diathermiestellung von 3 sich indifferent verhalten hat, bei 3 1/2 aber bereits ziemlich gestiegen ist. Sowie die stärkere Erregung des Ventrikels durch die höheren Diathermieströme ausgeschaltet wird, so beginnt auch sofort der Darm wieder zu sinken.

Es ergeben sich somit bei den normalen Tieren, sowie bei denen, welche durch verschiedene Ursachen in den Fieberzustand versetzt worden waren, dieselben Resultate: Erwärmen durch Diathermieströme, welche ein langsames Steigen der Ventrikeltemperatur um etwa 1° innerhalb 10—12 Minuten veranlassen, sind fast ohne Einfluß auf die Darmtemperatur; bei Strömen mit rascher Steigerung beginnt schon nach 2—4 Minuten der Darm ebenfalls zu steigen und zwar im Anfang bei den Fiebertieren eher noch rascher als bei den normalen.

Dürfen wir nun diese Ergebnisse wirklich in dem Sinne deuten, daß die Erhöhung der Eigentemperatur den Ventrikel unter Umständen in einen Erregungszustand versetzt? Um dies zu entscheiden, haben wir uns der mechanischen Reizung des Wärmezentrums mittels des Stiches bedient. In unseren früheren Versuchen[1]) hatte sich

1) a. a. O. Bd. 75, S. 416.

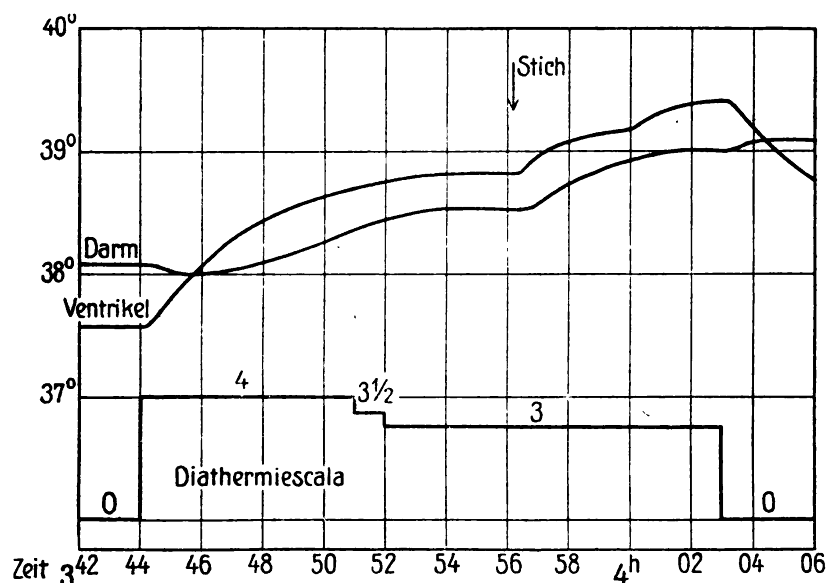
ergeben, daß die Ausführung des Wärmestiches im Gegensatz zu der Injektion fiebererregender Substanzen nicht sofort zu einer Temperaturerhöhung in den Seitenventrikeln führt. Die Erhöhung der Temperatur stellt sich dort vielmehr durchschnittlich erst 15—45 Minuten nach dem Stich ein und steigt dann wesentlich langsamer an; noch etwas später fängt der Darm an zu steigen. Dieses von uns festgestellte Verhalten des Regulierungszentrums deckt sich auch völlig mit den zahlreichen bisherigen Erfahrungen über das Verhalten der Körpertemperatur nach dem Wärmestich; denn frühestens 20 Minuten nach dem Stich sind Steigerungen im Darm beobachtet worden, meist dauerte es 1—2 Stunden, bis dieselben sich einstellten. Wir dürfen daraus den Schluß ziehen, daß das normale Temperaturregulierungszentrum sich gegen den momentanen Insult des Stiches ziemlich indifferent verhält. Es war nun zu erwarten, daß bei einem durch Diathermie in erhöhte Eigenwärme versetzten Zentrum sich dieses Latenzstadium ändern würde, und zwar im Sinne der Verkürzung, wenn die Erwärmung einen Zustand erhöhter Erregbarkeit schafft, umgekehrt durch Verlängerung, wenn dadurch eine Beruhigung herbeigeführt wird.

Technisch sind wir in folgender Weise vorgegangen. Die Tiere wurden wie gewöhnlich mit dem Bauch auf den Thermophor gelegt und fixiert. In den rechten Seitenventrikel wurde ein Thermoelement gebracht, auf der genau korrespondierenden linken Seite ein Trepanloch von 5 mm Durchmesser gebohrt und in demselben ein Glasstab von 3 mm Durchmesser mit Wachs leicht befestigt. Dann wurde die Haut durch kleine Klemmen wieder zusammengezogen und mit Watte bedeckt. Wenn Darm- und Ventrikeltemperatur konstant geworden waren, so wurde der Diathermiestrom quer durch die Seitenventrikel eingeschaltet. War dann die für die betreffende Stromstärke gewohnte Temperatur im Ventrikel erreicht und gleichmäßig eingestellt, so wurde auf dieses erwärmte Zentrum der Stich appliziert und die darauffolgenden Temperaturveränderungen im Ventrikel und Darm genau beobachtet. Bei drei Versuchen war das Resultat dasselbe: unmittelbar oder längstens 2 Minuten nach dem Einstich stieg die Temperatur im Ventrikel an, gerade so, wie wenn eine fiebererregende Substanz eingespritzt worden wäre. Als Beispiel dafür sei auf Fig. 7 verwiesen, herrührend von Versuch 24. Dabei ist aber zu bemerken, daß die Steigerung im Darm nicht bei allen drei Versuchen so rasch dem Stich nachfolgte wie hier; zweimal geschah dies nur zögernd, wie wir es auch vom normalen Tier her gewohnt sind. Es unterscheidet sich also auch beim diathermierten

Tier der Erfolg des Wärmestichs doch etwas von dem Effekt, welchen pyrogene Substanzen regelmäßig hervorrufen.

Wir glauben diese gegenüber dem Normaltier ganz bedeutend beschleunigte Reaktion der Seitenventrikel auf den Wärmestich so deuten zu müssen, daß die mittels Diathermie erhöhte Eigentemperatur des Ventrikels eine gesteigerte Reaktionsfähigkeit desselben auf die mechanische Verletzung hervorgerufen hat.

Unter Berücksichtigung aller unserer Resultate an normalen und fiebernden Tieren kommen wir zu dem Ergebnis, daß die Erwärmung



Figur 7.

der Temperaturregulierungszentren nicht einen antipyretischen Effekt auslöst, sondern je nach dem Grad der Erhöhung eine Steigerung der Erregbarkeit hervorruft, die spontan oder auf mechanische Reize hin zur Erhöhung der Körpertemperatur führt.

Es stehen somit unsere Resultate in einem Gegensatz zu denen von Barbour. Zweifellos sind beide Versuchsserien richtig durchgeführt und beobachtet worden. Wie ist also das differente Ergebnis zu erklären? Vorläufig nur durch die verschiedene Methodik. Welche von den beiden gibt aber richtigen Aufschluß über die Vorgänge bei pathologischen Zuständen? Wenn es ganz sicher ist, daß die Diathermieströme wirklich keinen anderen Einfluß auf das Gewebe haben, als einen rein thermischen, dann möchten wir unsere Resultate für die maßgebenden halten, weil sie die nämlichen waren beim normalen

und pathologischen Tier. Die abweichenden Ergebnisse Barbours wären dann nur in der Weise zu erklären, daß die vorausgehende, doch ziemlich schwere Verletzung einen Zustand mit anormaler, eventuell sogar umgekehrter Reaktion geschaffen hat. In diesem Falle müssen wir allerdings verzichten auf die gefällige Theorie der Selbstregulierung der Körpertemperatur durch die Blutwärme in der Form, wie sie Barbour aufgestellt hat. Die Lösung der Frage, wie diese Schutzregulierung, falls sie überhaupt außerhalb des Rahmens der normalen Einstellungsfähigkeit auf gewöhnliche oder erhöhte Temperatur besteht, sich vollziehe, wäre dann wohl mehr in chemischer als in rein physikalischer Richtung zu suchen. Eigentlich erscheint auch eine solche besondere Sicherheitsvorrichtung nicht unbedingt nötig, solange man ein von der Zentralregulierung abhängiges Zusammenarbeiten von Wärmeproduktion und Wärmeabgabe und damit die Fähigkeit der Einstellung auf bestimmte Fiebertemperaturen annimmt. Bis jetzt waren wir gewöhnt, das Fieber lediglich als ein Mit-Symptom der allgemeinen Infektion des Körpers zu betrachten. Ob es im Interesse der Erhaltung des Individuums liegt, ein einzelnes Symptom aus diesem Komplex automatisch auszuschalten, können wir noch nicht wissen.

Auf alle Fälle haben uns die Diathermieversuche wieder einen neuen Aufschluß über das rätselhafte Verhalten der Zentren nach dem Temperaturstich gebracht; weitere Versuche verschaffen uns hoffentlich noch mehr Klarheit hierüber.

Zusammenfassung.

Durch Ansetzen kleiner Elektroden an den entsprechenden Stellen des Schädels läßt sich mit Diathermie die Temperatur in den Seitenventrikeln beliebig erhöhen. Die Steigerung ist proportional der angewandten Strommenge.

Am normalen wie am fiebernden Tier bleibt eine Erhöhung der Eigentemperatur des Zwischenhirns um etwa 1° während 10 bis 14 Minuten ohne Einfluß auf die Darmtemperatur; stärkere Ströme mit raschem Steigen der Ventrikeltemperatur auf zwei und mehr Grad verursachen schon nach 2—3 Minuten ein langsames oder rascheres Steigen der Darmtemperatur, und zwar sowohl bei normalen wie bei fiebernden Tieren. Wird durch Diathermie das Temperaturregulierungszentrum um etwa 1° konstant erwärmt, so bewirkt der Wärmestich ein fast sofortiges Steigen der Ventrikel-

temperatur, während beim normalen Tier diese Steigerung sich erst nach 15—45 Minuten einstellt.

Alle diese Beobachtungen sprechen dafür, daß die Erwärmung der Temperaturregulierungzentren mittels Diathermie keinen Beruhigungs- sondern eher einen Erregungszustand schafft. Es ist deshalb zweifelhaft, ob eine passive Einstellung des Temperaturregulierungszentrums, abhängig von der Blutwärme, als eine regelmäßig funktionierende Sicherheitsvorrichtung existiert.

III.

Aus der medizinischen Klinik zu Leipzig.

Beitrag zum Stoffwechsel im Kochsalzfieber.

Von

Fr. Rolly und A. Christjansen.

Wir[1]) haben früher gezeigt, daß nach intravenöser Injektion von physiologischer Kochsalzlösung ein Teil der Versuchskaninchen Fieber bekommt, und daß die Stickstoffausscheidung während dieses Fiebers im Gegensatz zu der im toxischen Fieber nach Bakterieninjektionen fast gar nicht oder nur sehr gering vermehrt war. Wir glaubten, diese Vermehrung auf Kosten der Hyperthermie setzen zu müssen.

Größer war die Stickstoffsteigerung im Urin bei den in N-Gleichgewicht befindlichen Kaninchen jedoch, als wir anstatt Injektionen von physiologischer Kochsalzlösung solche von stärkerer Konzentration (5%ig) machten; diese Mehrausscheidung von N haben wir zum größten Teil auf eine das Körpereiweiß schädigende Wirkung der hypertonischen Kochsalzlösung geschoben. Wir haben dabei die Anschauung vertreten, daß durch die hypertonische Kochsalzlösung Zellen des Körpers aufgelöst, und damit Eiweiß frei werde, in den allgemeinen Körperkreislauf gelange, alsdann ähnlich wie parenteral injiziertes Eiweiß eine Reizung der nervösen Wärmeregulierungszentren hervorbringe.

Da nun nach Injektionen von Bakterieneiweiß bei den Kaninchen die Stickstoffausscheidung im Urin noch weit größer als nach Injektionen von derartig konzentrierten Kochsalzlösungen war, so haben wir dies auch als einen Beweis dafür angesehen, daß ein Teil der Mehrausscheidung noch durch ein toxisches Moment hervorgerufen, oder, allgemein ausgedrückt, eine Eigenheit des infektiösen Fiebers sei und durch den Infekt selbst verursacht werde.

Wir haben uns vorgestellt, daß bei der Entstehung der infektiösen Temperatursteigerung verschiedene Momente mitwirken:

1. Würde das eingespritzte Bakterieneiweiß direkt durch Reizung der Wärmeregulierungszentren eine Temperaturerhöhung verursachen.

1) Rolly, Über Entstehung, Wesen und Bedeutung des Fiebers. Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 46 und 47.

2. Würde das durch das Bakterieneiweiß geschädigte Körpereiweiß seinerseits wieder eine Reizung des Wärmezentrums hervorbringen.

3. Käme jedem einzelnen Bakterium noch ein spezifisches, mehr oder weniger großes toxisches Einwirkungsvermögen sowohl auf das Körpereiweiß als auch auf das Wärmeregulationszentrum zu, und

4. spielte die Anaphylaxie oder Allergie eines fiebernden Organismus eine mehr oder weniger große Rolle.

Als Ursache des bei jedem fieberhaften Prozeß gesteigerten Eiweißzerfalls im Körper kommen drei Faktoren in Frage: 1. Die Temperatursteigerung; 2. die Glykogenarmut des betreffenden Organismus und 3. ein toxisches Moment. Wir haben dies in zahlreichen experimentellen Arbeiten dargelegt und unseres Erachtens auch bewiesen, daß alle die genannten Faktoren im infektiösen Fieber bei der Entstehung der Mehrzersetzung des Eiweißes beteiligt sind.

Auf den Einfluß der Anaphylaxie auf den fieberhaften Zustand wollen wir hier nicht weiter eingehen, sondern nur auf unsere oben zitierte Arbeit und die Ausführungen Schittenhelms[1]) verweisen. Auch wollen wir nicht weiter erörtern, ob ein toxisches Agens im fieberhaften Infekt eine Rolle spielt oder nicht. Bemerken möchten wir dabei nur, daß unserer Meinung nach durch die Untersuchungen von E. Grafe die älteren experimentellen und klinischen Ergebnisse, welche einen toxischen Eiweißzerfall bzw. überhaupt eine krankhafte Steigerung des Eiweißumsatzes im infektiösen Fieber annahmen, unseres Erachtens nicht widerlegt worden sind. Durch die Untersuchungen von Friedrich Müller und seiner Schüler[1]), [2]), [3]) ist auf einem ganz neuen Wege in den letzten Jahren wieder einwandfrei das Vorhandensein eines abnorm erhöhten Eiweißzerfalls im Fieber bewiesen worden. Und wir meinen das Richtige zu treffen, wenn wir behaupten, daß auch heute noch die alte Lehre von einem krankhaft erhöhten Eiweißzerfall im bakteriellen Fieber zu Recht besteht.

Was nun speziell den Stoffwechsel im Kochsalzfieber anlangt, so haben H. Freund und E. Grafe neuerdings gefunden, daß nach subkutanen Injektionen von 50—80 ccm physiologischer NaCl-Lösung bei Kaninchen die O_2-Steigerung im Mittel um $8^0/_0$ zunahm, daß dagegen nach subkutanen (60—70 ccm) und gleichzeitigen intravenösen (20 ccm) Injektionen von $3^0/_0$ iger NaCl-Lösung eine Steigerung der

1) Kongreß für innere Medizin 1913.

2) Krasnogorski, Zur Frage des toxogenen Eiweißzerfalles, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. 69, S. 239.

3) Graham und Poulton, Über den Einfluß hoher Temperaturen auf den Eiweißstoffwechsel in Hinsicht auf das Fieber, Ref. im Kongreßzentralblatt Bd. IV, S. 70.

Eiweißverbrennung von etwa 31% die Folge ist. Die betreffenden Autoren kommen dann auf Grund dieser Versuche zu dem Schluß, daß bei Kaninchen nach Injektionen von isotonischen Lösungen von NaCl ein Fieber entsteht, welches die beiden charakteristischen Merkmale des infektiösen Fiebers, nämlich Steigerung der Wärmeproduktion und vermehrten Eiweißumsatz besitzt.

Nun ist aber sofort zu betonen, daß H. Freund und E. Grafe den Eiweißumsatz bei ihren Kaninchen nicht nach Injektionen von isotonischen, sondern hypertonischen NaCl-Lösungen bestimmt haben. Und da nach unseren Versuchsresultaten es schon wahrscheinlich gemacht worden war, daß der Eiweißstoffwechsel nach Injektionen von hypertonischer NaCl-Lösung in ganz anderer Weise beeinflußt wird, als nach Injektionen von isotonischen NaCl-Lösungen, so würden demnach Versuchsresultate nach Injektionen von hypertonischen NaCl-Lösungen nichts für den Stoffwechsel nach solchen von physiologischen NaCl-Lösungen aussagen können. Auch unsere Erfahrungen und die der verschiedensten Experimentatoren, nach welchen nach Injektionen von physiologischen NaCl-Lösung nur bei einem Teile der Kaninchen eine kurzdauernde Temperatursteigerung, nach Injektionen von hypertonischer Kochsalzlösung jedoch eine solche regelmäßig und von längerer Dauer hervorgerufen wird, spricht schon dafür, daß bei den zuletzt genannten Injektionen noch ein anderes und ganz neues Moment bei dem Zustandekommen des Fiebers vorhanden sein muß.

Um diese Verhältnisse zu ergründen, haben wir bei einer Reihe von Kaninchen, welche sich im Stickstoffgleichgewicht befanden, subkutan und intravenös isotonische, bei anderen hypertonische Kochsalzlösungen injiziert, und dabei die N-Ausscheidung im Urin genau kontrolliert.

Die betreffenden Kaninchen hungerten zuerst 1—2 Tage lang. Dann bekamen sie mindestens 5—6 Tage lang eine je nach ihrem Körpergewicht verschieden große Menge (80—100 g) Hafer, bis sie im N-Gleichgewicht sich befanden. Den Kaninchen 5 und 6 wurde täglich außerdem durch die Schlundsonde eine gleiche Menge Leitungswasser zugeführt, die übrigen Kaninchen haben das ihnen vorgesetzte und täglich gleich große Quantum Wasser stets spontan gesoffen.

H. Freund und E. Grafe haben in ihren Versuchen kondensierte Milch in Wasser aufgelöst den Kaninchen gegeben. Wir wollten es ebenfalls so machen, mußten aber davon Abstand nehmen, da uns die so ernährten Tiere sämtlich am 5. bzw. 6. Versuchstage starben.

Der Urin wurde durch Katheterismus täglich entleert, und es konnten dadurch die Portionen der einzelnen Tage sehr gut gegeneinander abgegrenzt werden.

Kaninchen 1.

Datum	Temperaturen	Urinmenge ccm	N-Gehalt des Urins mg	Körpergewicht g	Bemerkungen
17. VII.	normal	45	0,475	1890	Vom 12. VII.—16. VII.
18. VII.	»	60	0,494	1885	Vorperiode
19. VII.	Fieber 11 Uhr 38,3°	85	0,538	—	Um 11 Uhr 20 ccm phys.
	» 1 39,2				NaCl-Lösung intravenös, 20 ccm phys.
	» 3 39,8				NaCl-Lösung subkutan. Um 3 Uhr
	» $4^1/_2$ 39,8				20 ccm phys. NaCl-
	» $5^1/_2$ 39,9				Lösung subkutan.
	» $6^1/_2$ 39,9				
	» $7^1/_2$ 39,8				
20. VII.	normal	65	0,521	1890	
21. VII.	Fieber 11 Uhr 38,6	70	0,568	—	Dieselben Injektionen
	» 1 39,6				wie am 19. VII.
	» 3 39,9				
	» $4^1/_2$ 39,8				
	» $5^1/_2$ 40,3				
	» $6^1/_2$ 40,2				
	» $7^1/_2$ 40,0				
22. VII.	normal	60	0,452	1890	
23. VII.	Fieber 11 Uhr 38,5	70	0,567	—	Dieselben Injektionen
	» 1 39,1				wie am 19. VII.
	» 3 39,6				
	» $4^1/_2$ 39,6				
	» $5^1/_2$ 39,8				
	» $6^1/_2$ 39,8				
	» $7^1/_2$ 39,9				

Durchschnitt der N-Ausscheidung im Urin an fieberfreien Tagen . . . . 0,485 mg
Durchschnitt an Fiebertagen . . . . 0,558 mg (+ 15%)

Kaninchen 2.

Datum	Temperaturen	Urinmenge ccm	N-Gehalt des Urins mg	Körpergewicht g	Bemerkungen
17. VII.	normal	50	0,625	2250	Vom 12. VII.—16. VII.
18. VII.	»	65	0,627	2230	Vorperiode
19. VII.	Fieber 11 Uhr 38,0°	70	0,634	—	Um 11 Uhr 20 ccm pyhs.
	» 1 39,0				NaCl-Lösung intravenös, 20 ccm NaCl-
	» 3 39,6				Lösung subkutan.
	» $4^1/_2$ 39,6				Um 3 Uhr 20 ccm
	» $5^1/_2$ 39,3				phys. NaCl-Lösung
	» $6^1/_2$ 39,5				subkutan
	» $7^1/_2$ 39,5				

Datum	Temperaturen	Urinmenge ccm	N-Gehalt des Urins mg	Körpergewicht g	Bemerkungen
20. VII.	normal	55	0,574	2250	
21. VII.	Fieber 11 Uhr 38,4°	65	0,643	—	Dieselben Injektionen wie am 19. VII.
	» 1 39,4				
	» 3 39,5				
	» 4½ 39,5				
	» 5½ 39,5				
	» 6½ 40,3				
	» 7½ 40,1				
22. VII	normal	60	0,546	2240	
23. VII.	Fieber 11 Uhr 38,2	70	0,651	—	Dieselben Injektionen wie am 19. VII.
	» 1 38,8				
	» 3 39,3				
	» 4½ 39,0				
	» 5½ 39,6				
	» 6½ 39,7				
	» 7½ 40,0				

Durchschnitt der N-Ausscheidung im Urin
an fieberfreien Tagen . . . . 0,593 mg
Durchschnitt an Fiebertagen . . . . 0,646 mg (+ 10%)

Kaninchen 3.

Datum	Temperaturen	Urinmenge ccm	N-Gehalt des Urins mg	Körpergewicht g	Bemerkungen
8. IX.	normal	50	0,655	—	Vom 3. IX.—6. IX. Vorp.
9. IX.	Fieber 11 Uhr 39,0°	75	0,805	—	11 Uhr 20 ccm phys. NaCl-Lösung intravenös. 20 ccm phys. NaCl-Lösung subkutan. 3 Uhr 20 ccm phys. NaCl-Lösung subkutan
	» 1 39,7				
	» 3 39,8				
	» 4½ 39,8				
	» 5½ 40,0				
	» 6½ 40,0				
	» 7½ 40,1				
10. IX.	normal	65	0,684	1700	
11. IX.	»	55	0,624	—	
12. IX.	Fieber 11 Uhr 38,8	65	0,783	1720	Dieselben Injektionen wie am 9. IX.
	» 1 39,4				
	» 3 39,5				
	» 4½ 39,6				
	» 5½ 40,0				
	» 6½ 40,0				
	» 7½ 40,2				

Durchschnitt der N-Ausscheidung im Urin
an fieberfreien Tagen . . . . 0,654 mg
Durchschnitt an Fiebertagen . . . . 0,794 mg (+ 21%)

Kaninchen 4.

Datum	Temperaturen		Urinmenge ccm	N-Gehalt des Urins mg	Körpergewicht g	Bemerkungen
7. IX.	normal		55	0,544	1850	Vom 3. IX.—6. IX. Vorperiode
8. IX.	»		50	0,560	—	
9. IX.	Fieber 11 Uhr	38,2°	65	0,661	—	Um 11 Uhr 20 ccm phys. NaCl-Lösung intravenös. 20 ccm NaCl-Lösung subkutan. Um 3 Uhr 20 ccm phys. NaCl-Lösung subkutan
	» 1	38,8				
	» 3	39,3				
	» 4 1/2	39,5				
	» 5 1/2	39,9				
	» 6 1/2	40,0				
	» 7 1/2	40,1				
10. IX.	normal		55	0,582	1880	
11. IX.	»		60	0,531	—	
12. IX.	Fieber 11 Uhr	38,3	70	0,615	1880	Dieselben Injektionen wie am 9. IX.
	» 1	39,0				
	» 3	39,1				
	» 4 1/2	39,2				
	» 5 1/2	39,7				
	» 6 1/2	40,0				
	» 7 1/2	40,0				

Durchschnitt der N-Ausscheidung im Urin
an fieberfreien Tagen . . . . 0,544 mg
Durchschnitt an Fiebertagen . . . . . . 0,638 mg (+ 17 %)

Kaninchen 5.

Datum	Temperaturen		Urinmenge ccm	N-Gehalt des Urins mg	Körpergewicht g	Bemerkungen
11. X.	normal		85	0,400	1950	Vom 4. X.—10. X. Vorperiode
12. X.	»		90	0,369	1950	
13. X.	Fieber 11 Uhr	38,7°	95	0,458	—	Um 11 Uhr 20 ccm phys. NaCl-Lösung intravenös
	» 1	39,4				
	» 3	39,8				
	» 4	39,7				
	» 5	39,5				
	» 6	39,2				
	» 7	39,0				
14. X.	normal		95	0,386	1900	
15. X.	»		90	0,408	1900	
16. X.	Fieber 11 Uhr	38,5	95	0,445	—	Dieselbe Injektion wie am 13. X.
	» 1	39,5				
	» 3	39,8				
	» 4	39,5				
	» 5	39,4				
	» 6	39,0				
	» 7	38,9				

Durchschnitt der N-Ausscheidung im Urin
an fieberfreien Tagen . . . . 0,391 mg
Durchschnitt an Fiebertagen . . . . . . 0,452 mg (+ 17 %)

Kaninchen 6.

Datum	Temperaturen	Urinmenge ccm	N-Gehalt des Urins mg	Körpergewicht g	Bemerkungen
11. X.	normal	110	1,380	2650	Vom 4. X.—10. X. Vorperiode
12. X.	»	120	1,330	2600	
13. X.	Fieber 11 Uhr 38,9°	115	1,547	—	Um 11 Uhr 20 ccm phys. NaCl-Lösung intravenös
	» 1 39,7				
	» 3 39,8				
	» 4 39,7				
	» 5 39,5				
	» 6 39,3				
	» 7 39,1				
14. X.	normal	110	1,373	2600	
15. X.	»	115	1,391	2620	
16. X.	Fieber 11 Uhr 38,8	115	1,505	—	Um 11 Uhr dieselbe Injektion wie am 13. X.
	» 1 39,5				
	» 3 39,7				
	» 4 39,5				
	» 5 39,5				
	» 6 39,2				
	» 7 39,0				

Durchschnitt der N-Ausscheidung im Urin
an fieberfreien Tagen . . . . 1,368 mg
Durchschnitt an Fiebertagen . . . . . . 1,526 mg (+ 11%)

Kaninchen 7.

Datum	Temperaturen	Urinmenge ccm	N-Gehalt des Urins mg	Körpergewicht g	Bemerkungen
23. III.	normal	50	0,654	2050	Vom 20. III.—22. III. Vorperiode
24. III.	»	45	0,642	—	
25. III.	Fieber 11 Uhr 38,6°	55	0,864	2000	11 Uhr 10 ccm 3%ige NaCl-Lösung intravenös. 1 Uhr 10 ccm 3%ige NaCl-Lösung subkutan
	» 3 40,0				
	» 5 40,2				
	» 7 40,1				
26. III.	normal	40	0,663	—	
27. III.	»	45	0,651	—	
28. III.	Fieber 11 Uhr 38,5	50	0,832	1950	Injektionen wie am 25. III.
	» 3 39,9				
	» 5 40,0				
	» 7 40,0				

Durchschnitt der N-Ausscheidung im Urin
an fieberfreien Tagen . . . . 0,652 mg
Durchschnitt an Fiebertagen . . . . . . 0,848 mg (+ 30%)

Kaninchen 8.

Datum	Temperaturen	Urinmenge ccm	N-Gehalt des Urins mg	Körpergewicht g	Bemerkungen
23. III.	normal	40	0,547	1800	Vom 20. III.—22. III. Vorperiode
25. III.	»	45	0,564	—	
24. III.	Fieber 11 Uhr 38,8°	50	0,748	1700	Um 11 Uhr 10 ccm 3%ige NaCl-Lösung intravenös. Um 10 Uhr 3%ige NaCl-Lösung subkutan
	» 3 40,1				
	» 5 40,3				
	» 7 40,1				
26. III.	normal	50	0,558	—	
27. III.	»	55	0,552	—	
28. III.	Fieber 11 Uhr 38,4	55	0,756	1750	Injektionen wie am 25. III.
	» 3 39,9				
	» 5 40,0				
	» 7 40,0				

Durchschnitt der N-Ausscheidung im Urin an fieberfreien Tagen . . . . 0,555 mg
Durchschnitt an Fiebertagen . . . . . . 0,752 mg (+ 36%)

Kaninchen 9.

Datum	Temperaturen	Urinmenge ccm	N-Gehalt des Urins mg	Körpergewicht g	Bemerkungen
23. III.	normal	45	0,521	1550	Vom 20. III.—22. III. Vorperiode
24. III.	»	50	0,501	—	
25. III.	Fieber 11 Uhr 38,6°	45	0,694	1550	Um 11 Uhr 10 ccm 3%ige NaCl-Lösung intravenös. Um 1 Uhr 3%ige NaCl-Lösung subkutan
	» 3 40,1				
	» 5 40,0				
	» 7 40,0				
26. III.	normal	40	0,535	—	
27. III.	»	45	0,519	—	
28. III.	Fieber 11 Uhr 38,5	50	0,682	1500	Injektionen wie am 25. III.
	» 3 40,1				
	» 5 40,1				
	» 7 40,2				

Durchschnitt der N-Ausscheidung im Urin an fieberfreien Tagen . . . . 0,519 mg
Durchschnitt an Fiebertagen . . . . . . 0,688 mg (+ 32%)

Die angeführten Versuche ergeben mithin, daß der Grad der Steigerung der Stickstoffausscheidung im Urin, je nachdem physiologische oder hypertonische Kochsalzlösung den Kaninchen injiziert worden ist, verschieden ist. Bei Kaninchen 1—6, bei welchen physiologische Kochsalzlösung eingespritzt worden war, konnten wir während der darauf folgenden Temperatursteigerung eine Mehrausscheidung des Stickstoffs im Urin von 10—21 % (Durchschnitt 15 %) konstatieren. Bei den Kaninchen 7—9 dagegen, bei welchen 3%ige Kochsalzlösung injiziert worden war, betrug die Mehrausscheidung des N im Urin 30–36 %, im Durchschnitt demnach 33 %; sie war also hier um mehr als doppelt so groß als bei der ersten Versuchsreihe.

Es beweisen mithin die genannten Versuche, daß eine Temperatursteigerung, welche bei Tieren nach Injektion einer hypertonischen Kochsalzlösung entsteht, ganz anders zu beurteilen ist als eine solche nach Injektion einer physiologischen. Und wir glauben nicht fehl zu gehen, wenn wir annehmen, daß die Temperatursteigerung bei der hypertonischen NaCl-Lösung sowohl durch das Kochsalz an und für sich als auch durch Eiweißbestandteile des Körpers hervorgerufen werden, welch letztere, wie oben bereits bemerkt, durch die Wirkung der hypertonischen NaCl-Lösung infolge Schädigung von Körperzellen entstehen, alsdann in den Kreislauf des Organismus gelangen und hier neben dem NaCl ebenfalls eine Reizung des Wärmeregulationszentrums erzeugen, und die Veranlassung zu einer Mehrausscheidung von N im Urin geben.

Daß das Kochsalz bzw. das Kation Na in der Tat allein eine Temperaturerhöhung im Organismus hervorzurufen imstande ist, haben unserer Meinung nach besonders H. Freund[1]), Rietschel[2]) u. a. mit Sicherheit nachgewiesen. Auch haben wir bei unseren Versuchen peinlichst darauf gesehen, daß das zur Injektion der NaCl-Lösungen verwandte destillierte Wasser absolut einwandfrei, ganz frisch und frei von jeglichen bakteriellen Beimischungen war. Hervorheben möchten wir ferner, daß das destillierte Wasser mit Kupfergefäßen nicht in Berührung gekommen, also das Kochsalzfieber auf einen Cu-Gehalt des destillierten Wassers (s. Rietschel, a. a. O.) mithin nicht zurückzuführen ist.

---

1) Über Kochsalzfieber und Wasserfehler, Archiv f. exp. Pathol. und Pharmakolog. Bd. 74, S. 311.

2) Über Fieber nach Kochsalzinfusionen bei Säuglingen, Münchn. med. Wochenschr. 1914, Nr. 12.

Weiterhin können wir nun aber auch zeigen, daß der respiratorische Stoffwechsel bei Kaninchen durch Injektionen von konzentrierten viel stärker als durch solche von physiologischen NaCl-Lösungen beeinflußt wird. E. Freund und E. Grafe (a. a. O.) fanden in zahlreichen Versuchen nach Injektion von physiologischer NaCl-Lösung eine Steigerung des respiratorischen Gaswechsels um durchschnittlich 8 %; Untersuchungen nach Injektionen von hypertonischen NaCl-Lösungen haben die genannten Autoren nicht angestellt.

Wie die folgenden Untersuchungen, welche mit unserem Respirationsapparat[1]) angestellt wurden, beweisen, ist die Steigerung des respiratorischen Stoffwechsels nach Injektionen hypertonischer NaCl-Lösungen bei den Kaninchen viel größer als nach solchen von physiologischen; sie beträgt im Durchschnitt 29 %.

Die betreffenden Kaninchen (10 und 11) bekamen bereits 3 Tage vor Anstellung der Respirationsversuche die gleiche Kost wie an den Versuchstagen selbst. Die Respirationsversuche wurden stets bei den Kaninchen im nüchternen Zustande vormittags um 9 Uhr begonnen, nachdem ihnen 2 Stunden vorher 20 ccm einer 3 %igen NaCl-Lösung intravenös und sofort danach 30 ccm derselben Lösung subkutan injiziert worden war. Sie dauerten 4 Stunden, und erst nach Ablauf derselben bekamen sie (zu derselben Zeit übrigens wie auch an den Normaltagen) die für jeden Tag gleich große und genau abgewogene Menge Futter, Hafer und Wasser.

Kaninchen 10; Körpergewicht 3120 g.

Datum	Temperatur	O_2-Verbrauch in l während 4 Std.	Zunahme des O_2-Verbrauchs in %	CO_2-Ausscheidung in l während 4 Std.	R. Q.
5. II.	normal	4,120		3,308	0,803
6. II.	vor d. Versuch 40,1° nach » » 39,8	5,291	28	4,093	0,773
8. II.	normal	3,982		3,053	0,766
9. II.	vor d. Versuch 39,9 nach » » 40,3	5,060	27	3,719	0,735

1) S. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 103, S. 58 und Bd. 105, S. 498.

Kaninchen 11; Körpergewicht 2830 g.

Datum	Temperatur	O_2-Verbrauch in l während 4 Std.	Zunahme des O_2-Verbrauchs in %	CO_2-Ausscheidung in l während 4 Std.	R. Q.
10. II.	normal	3,751		2,898	0,772
11. II.	vor d. Versuch 39,9° nach » » 40,4	5,090	36	3,683	0,724
13. II.	normal	3,690		2,898	0,785
14. II.	vor d. Versuch 40,1 nach » » 39,8	4,636	25	3,486	0,752

Schlußsätze:

1. Kaninchen, welchen konzentrierte (3 %ige) NaCl-Lösung injiziert worden ist, reagieren darauf stets mit einer Temperatursteigerung; dagegen wird nach Injektion von physiologischer NaCl-Lösung nur in einem Teile der Fälle (Hälfte und weniger) Temperatursteigerung beobachtet.

2. Nach Injektion von konzentrierter NaCl-Lösung erfolgt eine bedeutend höhere (mehr als doppelt so große) N-Mehrausscheidung im Urin als nach solcher von physiologischer NaCl-Lösung.

3. Auch der respiratorische Stoffwechsel ist während der nach Injektion von konzentrierter NaCl-Lösung folgenden Temperaturerhöhung in weit größerem Maße gesteigert, als nach Injektion von physiologischer NaCl-Lösung.

4. Infolgedessen muß die konzentrierte NaCl-Lösung im Körper noch sekundäre Prozesse (Schädigung der Körperzellen und dadurch Freiwerden von eiweißhaltigen Zellbestandteilen) auslösen, welche durch ihren Einfluß auf den Stoffwechsel zu einer Erhöhung des N- und respiratorischen Stoffwechsels führen.

IV.

Aus dem pharmakologisch-pharmakognostischen Institute der deutschen Universität in Prag.
(Vorstand: Prof. Dr. Wiechowski.)

Über die pharmakologische Wirkung kalziumfällender Säuren und der Magnesiumsalze.

Von
Priv.-Dozent Dr. **E. Starkenstein.**
Assistent am Institut.

(Mit 4 Kurven.)

Ausgeführt mit Unterstützung der »Fürst Lichtensteinspende«.

I. Wirkung kalziumfällender Säuren.

Die physiologische und pharmakologische Wertigkeit des Kalziums läßt sich einerseits durch Kalziumentziehung, andererseits durch Kalziumzufuhr studieren. Namentlich der erstgenannte Weg wurde in letzterer Zeit schon oft mit Erfolg betreten.

Die Untersuchungen über die Bedeutung der Kalziumentziehung fallen zusammen mit dem Studium der pharmakologischen Wirkung kalziumfällender Säuren, als deren wichtigster Vertreter stets die Oxalsäure herangezogen wurde[1]). Für alle derartigen Untersuchungen ist jedoch a priori zu berücksichtigen, daß eine reine Kalziumentziehung nicht möglich ist, da bei Verwendung der verschiedenen Salze kalziumfällender Säuren stets ein Ersatz des Ca durch ein anderes Kation erfolgen muß, ein Moment, das für die Beurteilung der betreffenden Vergiftungsbilder von größter Bedeutung ist.

Wir verwendeten für die Untersuchungen nicht nur die Oxalsäure, sondern auch eine Reihe anderer, von denen bekannt ist, daß sie — wenigstens in vitro — unlösliche Kalziumsalze bilden. In

1) Über einen Teil der hier mitgeteilten Untersuchungen wurde in einer vorläufigen Mitteilung in der »Wiener klinischen Wochenschrift«, Juli 1913 berichtet.

erster Linie kamen hier für uns die verschiedenen Phosphorsäuren in Betracht, über deren Wirkungsweise ich schon früher Untersuchungen angestellt habe, die aber zu keinem endgültigen Resultat geführt haben[1]).

In diesen Untersuchungen hatte sich hinsichtlich der Frage der Giftwirkung der verschiedenen Phosphorsäuren ergeben, daß das Vergiftungsbild einerseits mit der Alkaliwirkung, andererseits mit der »Salzwirkung« verschiedene Ähnlichkeit hat. Es zeigte sich nun, daß die Giftwirkung der verschiedenen Phosphorsäuren weder als Salzwirkung, noch als Alkaliwirkung ausreichend erklärt werden kann. Um weitere Anhaltspunkte über die Art dieser Wirkung zu bekommen, wurde die bereits in der genannten Mitteilung erwähnte Möglichkeit der Kalziumentziehung durch die Ortho-, Pyro-, Meta- und Inositphosphorsäure neuerlich genauer studiert[2]).

Vor allem ergab das Studium der Phosphatvergiftung vielfache Ähnlichkeit mit dem Bilde der Oxalatvergiftung. Nach toxischen, nicht letalen Dosen werden die Tiere matt, paretisch, zeigen gesteigerte Reflexerregbarkeit, Muskelschwirren, Platysmazuckungen, beschleunigte Atmung, Diarrhöen. Größere Dosen töten unter Krämpfen starkem Muskelschwirren und Platysmazuckungen in wenigen Minuten.

Die ersten orientierenden Versuche galten nun ganz allgemein der Frage, ob sich das Vergiftungsbild durch Kalziuminjektion beeinflussen läßt. Wie die später mitgeteilten Versuche mit inositphosphorsaurem Natrium und Trinatriumorthophosphat zeigen, gelingt es, durch subkutane Injektion von Kalziumchlorid auf der Höhe der Vergiftung die Tiere zu retten sowie auch durch vorherige Injektion des Ca-Salzes den Eintritt der Vergiftungserscheinungen überhaupt zu verhindern, ein Befund, der sich im Laufe der weiteren Untersuchungen vielfach bestätigte und für alle untersuchten Ca-fällenden Säuren allgemeine Gültigkeit hat.

Die Untersuchungen über die pharmakologische Wirkungen der kalziumfällenden Säuren erstreckten sich auf die Ortho-, Pyro-, Meta- und Inositphosphorsäure (Phytinsäure), ferner auf die Oxalsäure und die Fluorwasserstoffsäure. Außer dem Stu-

---

1) E. Starkenstein, Ionenwirkung der Phosphorsäuren. Biochem. Zeitschr. Bd. 32, 1911, S. 243.

2) Die Äquivalenz wurde auf vollständige Absättigung mit Kalzium berechnet, so daß für eine Normallösung von Orthophosphat $^1/_3$, von Pyro- $^1/_4$, von Inositphosphat $^1/_{12}$, von Metaphosphat und Fluorid $^1/_1$ und von Oxalat $^1/_2$ des Molekulargewichtes gelöst wurde.

dium des Vergiftungsbildes am ganzen Tiere wurden die einzelnen Substanzen auch hinsichtlich ihrer Wirkung auf das Herz, den Darm, die Blutgerinnung und die Temperatur geprüft.

1. Toxizitätsbestimmung.

Wie in den erwähnten Versuchen über die Ionenwirkung der Phosphorsäuren schon betont wurde, lassen sich vergleichende Untersuchungen über die Toxizität der verschiedeneu Verbindungen naturgemäß nur bei Verwendung von äquivalenten Lösungen durchführen. Zur Feststellung der toxischen und letalen Dosen wurden zunächst die Natriumsalze der genannten Säuren an Kaninchen nach Verfütterung per os und subkutaner Injektion von Normallösungen bzw. bei Salzen mit schwerer Löslichkeit (Oxalate) in N/2 Lösungen und nach intravenöser Injektion von N/5 Lösungen studiert, ferner ebenfalls in N/5 Lösungen nach intraperitonealer Injektion an Mäusen.

Was das Vergiftungsbild anlangt, so wurde bereits darauf hingewiesen, daß es vorwiegend durch das Auftreten von Paresen, Krämpfen, Muskelschwirren (Platysmazuckungen) und Diarrhöen charakterisiert ist. Es ist in allen Einzelheiten bei all den untersuchten Substanzen das gleiche und ist hinsichtlich der Schnelligkeit des Eintritts und der Stärke der Erscheinungen nur von der Größe der Dosen und der Art der Einverleibung abhängig. Mit Rücksicht auf die Gleichartigkeit des Vergiftungsverlaufs wäre es überflüssig, hier die Versuchsprotokolle in extenso wiederzugeben. Die Größe der letalen Dosis ergibt sich aus Folgendem.

a) Fütterungsversuche.

Als unterste Grenze der toxischen Dosis kann für die angeführten phosphorsauren Salze, mit Ausnahme des metaphosphorsauren, 25 ccm der Normallösung pro Kilogramm Tier angesehen werden. Bei dieser Dosis blieben allgemein die Vergiftungserscheinungen aus oder waren so geringfügig, daß sich die Tiere nach kurzer Zeit wieder vollkommen erholten. Bei 26 ccm der Normallösung pro Kilogramm Tier traten die Vergiftungserscheinungen meist nach 24 Stunden auf, in einigen Fällen erlagen die Tiere der Vergiftung innerhalb der nächsten 12 Stunden, doch konnte auch mehrfach wieder Erholung beobachtet werden. Bei 27 ccm pro Kilogramm Tier trat nach wenigen Stunden unter stark ausgeprägten Vergiftungserscheinungen ohne Ausnahme der Tod ein. Sehr hohe Dosen, wie 39 ccm pro Kilogramm Tier, töten schon nach wenigen Minuten.

Auf Grund dieser Befunde kann die tödliche Dosis des ortho-, pyro- und inositphosphorsauren Natriums mit 26—27 ccm der Normallösung pro Kilogramm Tier angenommen werden. Die tödliche Dosis des metaphosphorsauren Natriums dagegen ist etwas höher gelegen. 29 ccm der Normallösung pro Kilogramm Tier werden fast immer ohne wesentliche Vergiftungserscheinungen vertragen. Eine Dosis von 30—31 ccm der Normallösung pro Kilogramm Tier tötet innerhalb 20—30, 35 ccm der Normallösung pro Kilogramm Tier schon nach 2 Stdn. Wir wollen diese Ausnahme gegenüber den anderen phosphorsauren Salzen zunächst ohne weitere Erklärungsversuche registrieren.

Bei der Prüfung der tödlichen Dosis von oxalsaurem Natrium wurde ebenfalls auf Grund der Vermutung, daß es sich um analoge Wirkungen handeln könnte, als Ausgangsdosis 26 ccm der Normallösung (bzw. 52 der N/2 Lösung) angenommen, doch zeigte sich, daß diese Dosis das Tier innerhalb einer Stunde, 25 ccm der Normallösung pro Kilogramm Tier innerhalb 2 Stunden, ja sogar 20 ccm der Normallösung pro Kilogramm Tier noch innerhalb 12 Stunden töten. Erst bei einer Dosis von 18 ccm der Normallösung pro Kilogramm Tier blieb dieses am Leben.

Noch tiefer ist die Dosis letalis bei Fluornatrium gelegen. 15 ccm der Normallösung pro Kilogramm Tier töten Kaninchen innerhalb 2 Stunden, 11 ccm noch nach 4—12 Stunden und erst **10 ccm** können als unschädliche Fluoridmenge verfüttert werden.

b) Subkutane Injektionen.

Bei subkutaner Verabreichung liegt die Dosis letalis naturgemäß niedriger, ist aber ebenfalls für ortho-, pyro- und inositphosphorsaures Natrium und bei dieser Applikationsweise auch für metaphosphorsaures Natrium die gleiche: 15—16 Milligrammäquivalente pro Kilogramm Kaninchen. Auch für das oxalsaure Natrium liegt die Dosis letalis bei subkutaner Injektion tiefer als bei per os Verabreichung: sie beträgt ungefähr 10 Milligrammäquivalente pro Kilogramm Tier.

Auffallenderweise ist die Dosis letalis von Fluornatrium bei subkutaner Injektion nicht wesentlich verschieden von der bei per os-Verfütterung. Nach subkutaner Injektion von 8 Milligrammäquivalenten pro Kilogramm bleibt das Tier am Leben, bei 10 Milligrammäquivalenten pro Kilogramm tritt der Tod ein.

c) Intravenöse Injektion.

Wie bei allen Toxizitätsbestimmungen durch intravenöse Injektion, spielte auch hier die Schnelligkeit der Injektion eine wesentliche

Rolle für den Verlauf der Vergiftung. In allen Fällen wurde die Substanz in blutisotonischen (N/5) Lösungen injiziert.

Die folgenden Beispiele zeigen zunächst, wie sich der Verlauf der Vergiftung bei kontinuierlicher Injektion gestaltet.

Kaninchen 76. 1755 g.

Kontinuierlich intravenöse Injektion von N/5 Trinatriumorthophosphat.

Nach	2	ccm innerhalb	5	Minuten	Unruhe, Spreizen der Zehen,	
»	4	» »	7	»	Dasselbe in erhöhtem Maße,	
»	17	» »	21	»	Muskelschwirren,	
»	27	» »	30	»	Universelles Zittern,	
»	43	» »	44	»	Krämpfe,	
»	45	» »	48	»	Starke Krämpfe,	
»	50	» »	50	»	»	»
»	90	» »	72	»	»	»
»	120	» »	90	»	»	»
»	130	» »	94	»	»	»
»	153	» »	98	»	Unter zunehmenden Krämpfen, Muskelschwirren usw. tritt der Tod ein (= 90 ccm pro Kilogramm).	

Kaninchen 83. 1340 g.

Langsame intravenöse Injektion von N/5 Natriumpyrophosphatlösung, 1 ccm pro Minute.

Nach 2 ccm beginnen die Krämpfe (Muskelschwirren usw.), die nach 5 Minuten an Stärke zugenommen haben. Es wird mit der Injektion ausgesetzt. Kurze Erholungspausen, dann wieder Krämpfe, nach etwa 5 Minuten langsame Erholung. Dann neuerliche Injektion von 2 ccm, Muskelschwirren, starke Krämpfe, in denen das Tier sofort zugrunde geht (= 5,2 pro Kilogramm).

Kaninchen 74. 1930 g.

Kontinuierliche intravenöse Injektion von N/5 Natriumphytatlösung:

Nach	1	ccm innerhalb	2	Minuten	vertiefte Atmung, Verlangsamung des Herzschlags,
»	2	» »	4	»	Unruhe,
»	5	» »	7	»	Muskelschwirren, Krämpfe,
»	6	» »	8	»	Muskelschwirren, Krämpfe, gesteigerte Peristaltik, Herzstillstand, Tod (= 3 ccm pro Kilogramm).

Kaninchen 175. 2300 g.

Intravenöse Injektion von N/5 Natriummetaphosphat:

Nach	5	ccm	Unruhe, geringes Muskelschwirren,
»	10	»	Krämpfe,
»	15	»	starke Krämpfe, Opisthotonus, Herzstillstand, Tod (= 6,5 ccm pro Kilogramm).

Kaninchen 75. 1800 g.

Intravenöse Injektion von N/5 Natriumoxalat:

Nach	1 ccm	innerhalb	3	Minuten	Unruhe,
»	2	»	»	6	»	» , leichte Krämpfe, immer mehr zunehmend,
»	10	»	»	19	»	beschleunigte Atmung, schwacher Herzschlag, Muskelschwirren, Tod (= 6,6 ccm pro Kilogramm).

Kaninchen 73. 1960 g.

Intravenöse Injektion einer N/5 Natriumfluoridlösung:

Nach	2 ccm	innerhalb	2	Minuten	Beschleunigung der Atmung, dann Verlangsamung und Vertiefung,
»	8 »	»	11	»	gesteigerte Reflexerregbarkeit, gesteigerte Peristaltik,
»	10 »	»	14	»	Muskelschwirren,
»	12 »	»	17	»	Unruhe, sehr beschleunigte Atmung,
»	16 »	»	21	»	verlangsamte Atmung, Peristaltik,
»	20 »	»	24	»	verlangsamte Herztätigkeit,
»	21 »	»	26	»	Unruhe, Rasseln, Speichelsekretion, Harnentleerung, Herzflimmern, Muskelschwirren, Tod (= 10,7 ccm pro Kilogramm).

Wie sehr bei diesen Versuchen die Schnelligkeit der Injektion von Bedeutung ist, beweisen folgende Beispiele, aus denen hervorgeht, daß bei langsamer Injektion in kurzen Intervallen von diesen Substanzen weit größere Mengen vertragen werden, ohne daß gleich der Tod eintritt.

Kaninchen 74 (Serie II). 1820 g.

Intravenöse Injektion einer N/5 Natriummetaphosphatlösung:
5 ccm innerhalb 5 Minuten, Unruhe, geringes Muskelschwirren,
3 » Pause, vollständige Erholung.

Weitere	3 ccm	innerhalb	3	Minuten	keine Erscheinung,
»	3 »	»	3	»	» »
			3	»	Pause,
»	3 »	»	3	»	Krämpfe, Muskelschwirren, dann sofort vollständige Erholung (= 8,2 ccm pro Kilogramm, das Tier bleibt am Leben).

Kaninchen 66 (Serie II). 1620 g.

Intravenöse Injektion einer N/5 Natriumoxalatlösung:

1 ccm pro Minute,				8	ccm	ganz geringe vorübergehende Erscheinungen,
nach	6	Minuten	Pause	8	»	dasselbe Bild,
»	4	»	»	8	»	rasch vorübergehende Krämpfe, vollständige Erholung,
»	4	»	»	4	»	Muskelschwirren, geringe Krämpfe, das Tier kann sich nicht auf den Füßen halten,
»	3	»	»	3	»	dasselbe Bild, dann Lähmungserscheinungen,
»	3	»	»	3	»	starke Krämpfe, starkes Muskelschwirren, Paresen, dann neuerliche Krämpfe, Tod (= 21 ccm pro Kilogramm).

Die Vermutung, daß alle die geprüften Substanzen vermöge ihrer kalziumfällenden Eigenschaften in äquivalenten Mengen gleich giftig sein würden, hat sich in den bisher angeführten Versuchen nicht bestätigt.

Bei per os-Verabreichung ist das Fluornatrium am giftigsten, etwas weniger giftig das Oxalat und am wenigsten giftig die Phosphate; die gleiche Reihenfolge ergeben die Versuche mit subkutaner Injektion.

Wesentlich verschieden sind dagegen die Wirkungen all dieser Substanzen bei intravenöser Injektion von N/5 Lösungen. An erster Stelle steht hier das Natriumphytat (3 ccm pro Kilogramm), ihm folgt das Natriumpyrophosphat (5,2 ccm pro Kilogramm), dann das Natriummetaphosphat (6,5 ccm pro Kilogramm), das Natriumoxalat (6,6 ccm pro Kilogramm), das Natriumfluorid (10,7 ccm pro Kilogramm) und dann in weitem Abstand das Natriumorthophosphat (90 ccm pro Kilogramm).

Auffallend ist zunächst, daß die geprüften phosphorsauren Salze bei per os-Verabreichung und auch nach subkutaner Injektion den gleichen Toxizitätsgrad haben, während sie bei intravenöser Injektion größere Unterschiede in ihrem Wirkungsgrad zeigten. Dies dürfte darin seinen Grund haben, daß die Umwandlung von Phytinnatrium, pyro- und metaphosphorsaurem Natrium in Orthophosphat, welche, wenigstens nach der Ausscheidung im Harn zu schließen, im Organismus stets erfolgt, bei der intravenösen Darreichung wegen der plötzlichen Überschwemmung des Blutes nicht ausreicht.

Weiterhin ist die erwähnte Änderung der Reihenfolge der einzelnen Substanzen hinsichtlich ihrer Giftigkeit je nach der Art der Applikation auffallend. Dafür könnte eine verschieden schnelle Resorption

verantwortlich gemacht werden[1]). Für die verschiedene Giftigkeit bei intravenöser Injektion jedoch müssen noch andere, vorläufig nicht aufgeklärte Momente in Frage kommen.

Ganz analog den Versuchen am Kaninchen verliefen intraperitoneale Injektionen an Mäusen.

Auch hier äußerte sich das Vergiftungsbild in den bei den Kaninchenversuchen beschriebenen Symptomen: Dyspnoe, Muskelschwirren, Platysmazuckungen, Krämpfe, Paresen, Verlangsamung des Herzschlages. Zur Injektion kamen, wie bei den intravenösen Versuchen beim Kaninchen, N/5 Lösungen. Von dieser Lösung sind pro 20 g Maus tödlich von

Trinatriumorthophospat	0,8—0,9 ccm
Natriumpyrophosphat .	0,4—0,5 »
Natriumphytat	0,3 »
Natriummetaphosphat .	0,6—0,7 »
Natriumoxalat	0,3 »
Natriumfluorid	0,1 »

Wir sehen also auch hier bei qualitativ vollkommen gleichem Vergiftungstypus deutliche quantitative Unterschiede und finden hinsichtlich der Giftigkeit die Reihenfolge: Fluorid, Oxalat, Phytat, Pyrophosphat, Metaphosphat und Orthophospat.

Die Versuche über die toxischen Wirkungen dieser Substanzen beim Kaltblüter, die zu ähnlichen Resultaten geführt haben, sind bei den Herzwirkungen näher besprochen.

Das Studium der Vergiftung durch kalziumfällende Säuren hat uns somit bisher ergeben, daß sie qualitativ bei allen untersuchten Substanzen die gleiche ist und durch Kalziumsalze aufgehoben werden kann. Daraus scheint hervorzugehen, daß das Wesen dieser Vergiftung Kalziumentziehung ist. Um eine derartige Behauptung jedoch mit Sicherheit aufstellen zu können, war es notwendig die Giftwirkung der genannten Substanzen nicht nur am ganzen Tiere, sondern an einer möglichst großen Zahl isolierter Organe weiter zu studieren[2]).

1) Wie aus Versuchen von E. Stransky im hiesigen Laboratorium hervorgeht, wird eine Kalziumentziehung, die sich auf Stunden erstreckt, ohne pathologische Erscheinungen vertragen.

2) Es sei hier erwähnt, daß als eine weitere Eigenschaft der kalziumfällenden Säuren deren Wirkung gefunden wurde, die Magnesiumnarkose zu vertiefen. Darüber wird in Kürze bei den Entgiftungsversuchen durch Magnesiumsalze sowie in einer besonderen Mitteilung über die Magnesiumnarkose (Zentralblatt f. Physiologie Nr. 2, 1914) berichtet.

2. Wirkung auf das Herz.

Die hier in Untersuchung stehenden Fragen der Wirkung kalziumfällender Säuren auf das Herz wurde für den speziellen Fall der Oxalsäure von Januschke[1]) erschöpfend behandelt. Da wir die dort erhobenen Befunde auch in unseren Versuchen vollauf bestätigen könnten, erübrigt es hier nur, den Vergleich der übrigen geprüften kalziumfällenden Säuren mit der Oxalsäure durchzuführen. Die Herzwirkung der Oxalate besteht in einer Vergrößerung der Diastolen von Kammer und Vorhof. Die Kammerschläge werden immer kleiner, und nach vorübergehender Frequenzsteigerung nehmen sie an Zahl ab. Schließlich hört die Kammer ganz zu schlagen auf und steht in Diastole still, während die Vorhöfe noch pulsieren. Die Vergiftungserscheinungen, die sich am Frosch nach Oxalsäureverabreichung zeigen, bestehen in allgemein zunehmender Lähmung des Tieres, Abnahme der Reflexe, auch hier wie beim Warmblüter universelle fibrilläre Muskelzuckungen, das Tier kann nicht mehr wegspringen, macht erschwerte Gehversuche, die Rückenlage wird anfangs noch nicht vertragen, doch ändert der Frosch bei zunehmender Vergiftung dann die ihm gegebene Lage nicht mehr. Legt man in diesem Stadium das Herz frei, so findet man es wohl noch schlagend, doch sichtlich geschwächt, mit Überwiegen der Diastolen: Januschke hatte von den von uns untersuchten kalziumfällenden Salzen auch schon das Fluornatrium und das Trinatriumorthophosphat geprüft. Das Fluornatrium war bereits von H. Friedenthal[2]) hinsichtlich seiner Herzwirkung geprüft und die Vergiftung ebenso wie bei der Oxalsäure als Kalkentziehung aus dem Herzmuskel gedeutet worden. Januschke nun hatte gefunden, daß Dosen von 1—10 mg Fluornatrium (= 0,24—2,4 ccm N/10 NaFl) dem Herzen fast gar nicht schaden, auch Trinatriumorthophosphat fand er unwirksam.

Es handelte sich uns nun darum, festzustellen, ob überhaupt durch unsere kalkfällenden Säuren bzw. ihre Salze qualitativ auch am Frosch das gleiche Vergiftungsbild zu erzielen ist wie durch Oxalsäure.

Was nun zunächst die Wirkung auf das ganze Tier anlangt, so konnte durch alle die genannten Substanzen ganz das analoge Ver-

---

1) Januschke, Über die Aufhebung der Oxalsäurevergiftung am Frosch und das Wesen der Oxalsäurewirkung. Arch. f. exp. Path. u. Therap. 61, S. 363, 1909.

2) Friedenthal, Über die Giftwirkung der Seifen und anderer kalkfällender Mittel. Engelmanns Arch. f. Physiolog. 1901, S. 145.

giftungsbild wie durch Oxalsäure erzielt werden, das sich in Lähmungen und in dem charakteristischen Muskelschwirren charakterisierte. Allerdings waren auch hier die Dosen keineswegs der Oxalsäure äquivalent. Am wirksamsten erwies sich auch hier das Phytat, ihm folgte das Oxalat und Pyrophosphat, dann das Metaphosphat, das Fluorid und zuletzt das Orthophosphat. Die toxischen Dosen differieren sehr stark. Während für einen Frosch von etwa 30 g von den erstgenannten etwa 0,5 ccm N/5-Lösung genügen, um das Vergiftungsbild innerhalb einer halben Stunde hervorzurufen, sind dazu vom Fluorid und Orthophosphat mehr als das Vierfache notwendig.

Wir können somit auch beim Frosch durch alle untersuchten kalziumfällenden Säuren qualitativ das gleiche Vergiftungsbild hervorrufen. Für die quantitativen Unterschiede werden dieselben Momente Berücksichtigung finden müssen, die schon bei den Versuchen an Warmblütern erwähnt wurden und die gelegentlich der Diskussion über die Art der pharmakologischen Wirkung dieser Substanzen genauer erläutert werden sollen.

Die direkte Einwirkung der Phosphate, des Oxalats und Fluorids auf das Herz wurde nun teils an isolierten Froschherzen studiert (Methode nach Straub-Fühner), teils am ganzen Tiere, dem eine Kanüle in die Bauchvene eingebunden worden war, so daß die Injektion direkt ins Herz erfolgte.

Derartige Injektionen von N/10-Lösungen von Oxalat, Pyro- und Metaphosphat und Phytat rufen schon in Dosen von 0,1—0,2 ccm fast sofortigen Herzstillstand in Diastole hervor. Die Versuche wurden meist gleichzeitig zu den später besprochenen Entgiftungsversuchen verwendet und finden dort protokollarische Wiedergabe.

Vom Fluornatrium waren dagegen 2,3, ja sogar 4 ccm notwendig, um einen vollständigen Herzstillstand zu erzeugen und ganz das gleiche gilt vom Orthophosphat.

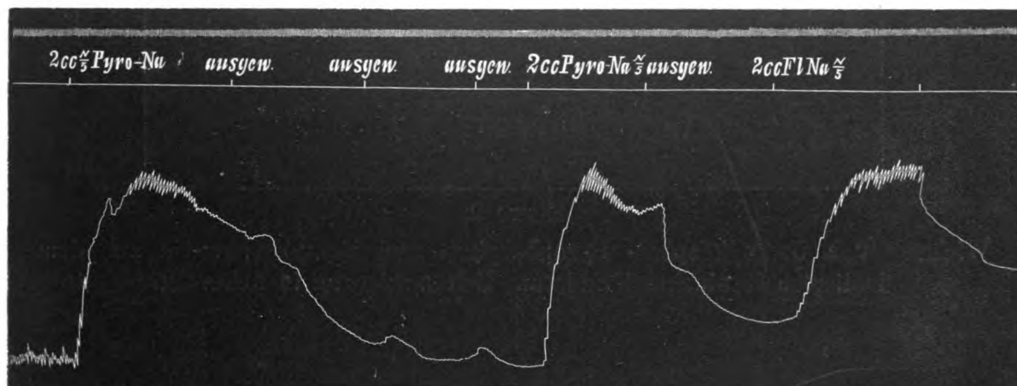
Die direkte Wirkung kalziumfällender Salze auf das Herz zeigten auch Versuche an Warmblütern. Schon in den im ersten Kapitel angeführten toxikologischen Experimenten wurde darauf hingewiesen, daß als ein stets zu beobachtendes Symptom der Vergiftung durch die genannte Substanz Herzverlangsamung und Schädigung der Herztätigkeit auftrat. Kaninchen antworteten auf die Injektion von N/5-Natriummetaphosphat schon nach den ersten Kubikzentimetern sofort mit starker Herzverlangsamung und Blutdrucksenkung. Auch diese Versuche finden bei den Entgiftungsstudien ihre Ergänzung und nähere Besprechung.

3. Wirkung auf den Darm.

Bei der Schilderung des Vergiftungsbildes, das kalziumfällende Säuren am Kaninchen hervorrufen, wurde darauf hingewiesen, daß in den meisten Fällen eine sichtbare Steigerung der Peristaltik und bei subakuter und chronischer Vergiftung starke Diarrhöen auftreten. Diese peristaltiksteigernde Wirkung der untersuchten Substanzen wurde nun auch mittels der Methode von Magnus-Neukirch am isolierten Darm studiert und zwar am isolierten Kaninchendünndarm, der in Tyrodescher Nährlösung bei Sauerstoffdurchleitung stundenlang seine pendelnden Bewegungen ausführte.

Es läßt sich kurz das gesamte Resultat aller dieser Versuche dahin zusammenfassen, daß sämtliche untersuchte kalziumfällende Salze vollkommen gleichartig die Tätigkeit des isolierten Kaninchendünndarms beeinflussen. Als Beispiel dieser Wirkung dienen die vier der Arbeit beigegebenen Kurven.

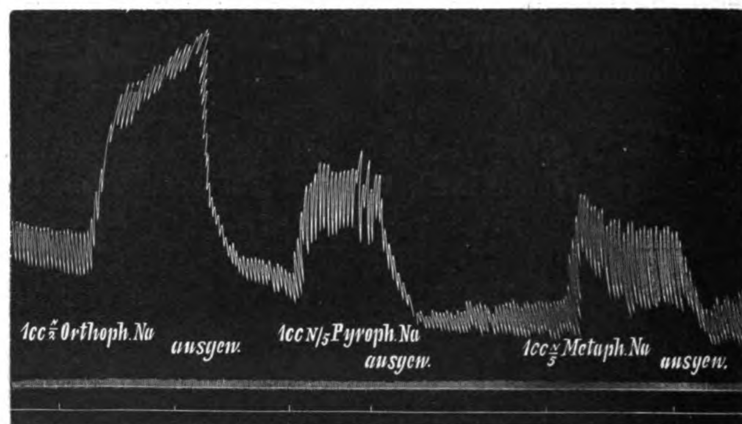
Kurve 1 zeigt zunächst einen schreibenden Dünndarm, dessen Pendelbewegungen relativ klein waren. Auf Zusatz von 2 ccm N/5



Kurve 1.
Wirkung von pyrophosphorsauerem Natrium und von Fluornatrium auf den isolierten Kaninchendünndarm. Zeitmarkierung in Sekunden.

Pyrophosphatnatriumlösung zur Tyrodeschen Nährlösung erfolgte eine bedeutende Tonuszunahme. Der Darm zieht sich krampfhaft zusammen und beginnt auf der Höhe der Kontraktion wieder seine Pendelbewegungen. Beim Auswaschen kehrt der alte Tonus wieder zurück, ohne daß jedoch die Pendelbewegungen wieder einsetzten. Neuerliche Pyrophosphatzufuhr ruft ganz das gleiche Bild hervor: Tonuszunahme und neuerliches Einsetzen der Pendelbewegungen. Beim

Auswaschen wieder der gleiche Vorgang und nun ruft **Fluornatrium** wieder ganz das gleiche Bild hervor, wie das Pyrophosphat. Die bei den Entgiftungsversuchen wiedergegebenen Kurven zeigen weiterhin, daß ganz die gleiche Wirkung, wie sie eben beschrieben wurde, auch durch Metaphosphat hervorgerufen wird. Auch das Orthophosphat (s. Kurve 2) sowie das Oxalat haben den gleichen Effekt. Wie wir bei den Entgiftungsversuchen weiter sehen werden, sind aber alle diese kalziumfällenden Säuren nicht nur imstande erregend auf die Tätigkeit des normalen Darms zu wirken, sondern auch der durch Kalzium in seiner Tätigkeit gehemmte Darm (**Magnus**) wird ganz im gleichen Sinne beeinflußt. (Kurve 3.)

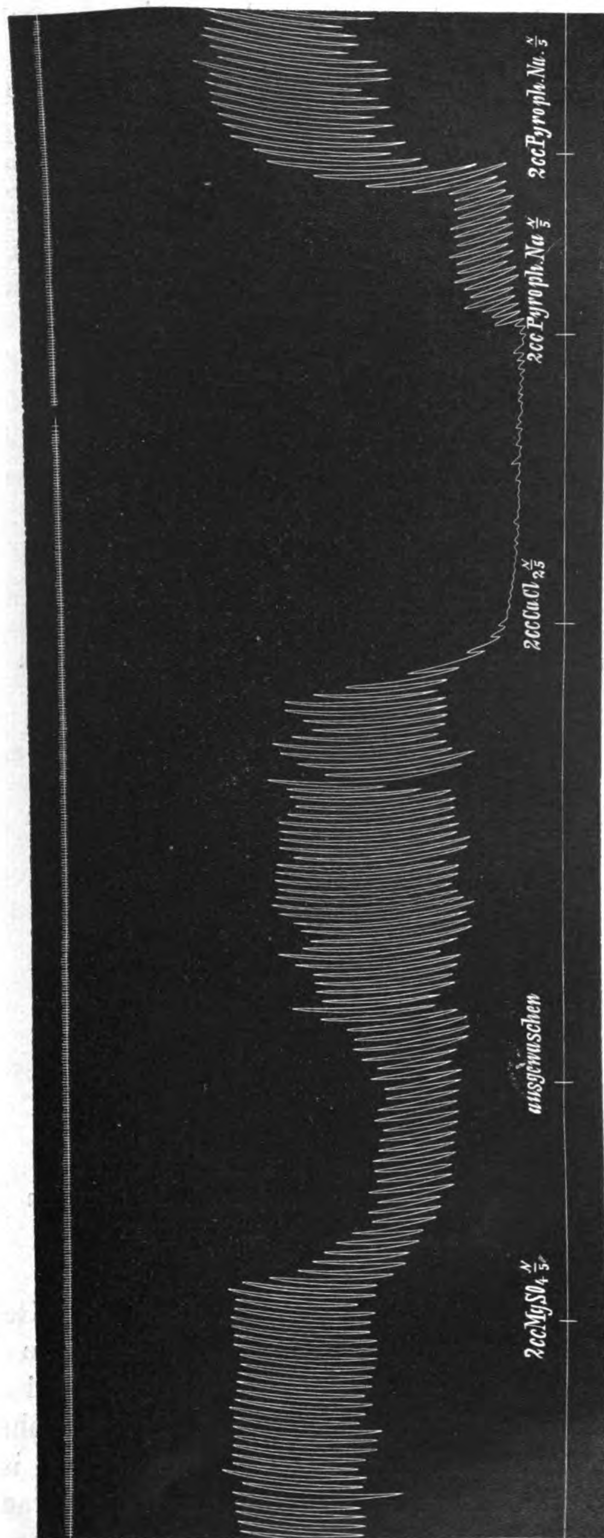


Kurve 2.

Wirkung von Orthophosphat- Pyrophosphat- und Metaphosphat-Na auf dem isolierten Kaninchendünndarm. Zeitmarkierung in Sekunden.

4. Beeinflussung der Blutgerinnung.

Kalziumfällende Salze wirken gerinnungshemmend. Diese Wirkung ist bekannt von Oxalat, von Fluorid und Zitrat. Hier handelte es sich zunächst darum, festzustellen, ob auch die von uns untersuchten Phosphate als kalziumfällende Salze gerinnungshemmend wirken. Zu den Versuchen wurden Eprouvetten mit steigenden Mengen der zu prüfenden Lösung versetzt, und dann mit je 2 ccm frisch aus der Carotis entnommenen Blutes gemischt. Für jede Blutentnahme dienten 2 ccm ohne Zusatz als Kontrolle. Die Resultate der Versuche zeigen folgende Proben zahlreicher, gleichartig ausgeführter Versuche:



Kurve 3.

Wirkung von Magnesiumsulfat und Kalziumchlorid auf den isolierten Kaninchendünndarm. Zeitmarkierung in Sekunden.

N/10 Lösungen; 2 ccm Blut als Kontrolle gerinnen nach 8 Minuten.
Je 2 » » werden versetzt mit:

Na-Orthophosphat	0,1	ccm	gerinnt nach 8 Minuten
»	0,2	»	» » 8 »
»	0,3	»	» » 10 »
»	0,4	»	» » 10 »
»	0,6	»	» » 23 »
»	0,8	»	» » 2 Stunden
»	1,0	»	» » 10 »
»	1,2	»	bleibt ungeronnen.
Na-Pyrophosphat	0,1	»	gerinnt nach 9 Minuten
»	0,2	»	bleibt ungeronnen
»	0,3	»	» »
»	0,4	»	» »
»	0,6	»	» »
Na-Pytat	0,1	»	gerinnt nach 9 Minuten
»	0,2	»	bleibt ungeronnen
»	0,3	»	» »
»	0,4	»	» »
»	0,6	»	» »
Na-Metaphosphat	0,1	»	gerinnt nach 10 Minuten
»	0,2	»	bleibt ungeronnen
»	0,3	»	» »
»	0,4	»	» »
»	0,6	»	» »
Na-Oxalat	0,1	»	gerinnt nach 8 Minuten
»	0,2	»	» » 10 »
»	0,3	»	» » 25 »
»	0,4	»	bleibt ungeronnen
»	0,6	»	» »
»	0,8	»	» »
Na-Fluorid	0,1	»	gerinnt nach 8 Minuten
»	0,2	»	» » » »
»	0,3	»	» » » »
»	0,4	»	» » » »
»	0,6	»	» » » »
»	0,8	»	gerinnt nach 1 Stunde
»	1,0	»	gerinnt nach 10 Stunden
»	1,2	»	bleibt ungeronnen
»	1,4	»	» »

Wir sehen aus der Tabelle, daß der Grad der Gerinnungshemmung durch die untersuchten kalziumfällenden Salze fast vollkommen parallel geht mit dem Grade der Giftigkeit bei der intravenösen Injektion beim Kaninchen: Phytat, Pyrophosphat, Metaphosphat, Oxalat, Orthophosphat, Fluorid. Keineswegs ist jedoch damit gesagt, daß die Giftwirkung in vivo durch den Grad der Gerinnungshemmung bedingt sei, denn das Orthophosphat übertrifft

hinsichtlich der gerinnungshemmenden Wirkung noch das Fluorid, während es, nach seiner Toxizität gemessen, weit hinter diesem zurücksteht. Die gerinnungshemmende Wirkung des Pyro- und Metaphosphats war jüngst auch von Doyon und Sarvonat beobachtet worden. Orthophosphate übten in deren Versuchen keine merkliche gerinnungshemmende Wirkung aus. Wir sehen jedoch, daß ihnen qualitativ die gleiche Eigenschaft zukommt und daß sie gerade mit Rücksicht auf das Fluorid, das allgemein als gerinnungshemmendes Agens gilt, mit in das Bereich der Untersuchungen eingezogen werden müssen.

Der Unterschied in der Wirkung des Pyrophosphats, Metaphosphats und Phytats einerseits und des Orthophosphats andererseits ist so groß, daß er auch zutage tritt, wenn von den ersteren N/10 von dem letzteren N/5-Lösungen verwendet werden.

	2	ccm	Blut als Kontrolle gerinnen nach 7 Minuten
	2	»	» versetzt mit
Orthophosphat N/5	0,1	»	geronnen nach 9 Minuten
»	0,2	»	» » 15 »
»	0,3	»	» » 24 »
»	0,4	»	» » 10 Stunden
»	0,6	»	bleibt ungeronnen.
Pyrophosphat N/10	0,1	»	geronnen nach 9 Minuten
»	0,2	»	bleibt ungeronnen
»	0,3	»	» »
»	0,4	»	» »
»	0,6	»	» »
Metaphosphat N/5	0,1	»	» »
»	0,2	»	» »
»	0,3	»	» »
»	0,4	»	» »
»	0,6	»	» »
Phytat N/10	0,1	»	geronnen nach 9 Minuten
»	0,2	»	bleibt ungeronnen
»	0,3	»	» »
»	0,4	»	» »
»	0,6	»	» »

Es war daran zu denken, daß die Unterschiede in der gerinnungshemmenden Wirkung der untersuchten kalziumfällenden Salze vielleicht von der Schnelligkeit der Kalziumfällung durch diese Salze abhängig ist. Versuche in vitro zeigten aber, daß die Schnelligkeit der Kalkfällung der untersuchten Säuren bis zu einem gewissen Grade fast im umgekehrten Verhältnis zum Grade ihrer gerinnungshemmenden Wirkung stehe. Versetzt man eine verdünnte $CaCl_2$-Lösung oder besser noch Ringerlösung mit je 0,2 ccm der obigen

Salzlösung, so bekommt man mit Orthophosphat sofort eine flockige Fällung, mit Oxalat eine starke, mit Fluorid eine schwache staubige Trübung, während Pyro- und Metaphosphat sowie Phytat zunächst keine Veränderung hervorrufen, erst nach vielen Stunden Kristalle an der Gefäßwand ansetzen.

Nun sind ähnliche Verhältnisse bereits bekannt; so gibt auch zitronensaures Natrium mit verdünnten Kalziumlösungen keinen Niederschlag. Nach den Untersuchungen von Sabbatani[1]) hebt das Zitrat aber trotzdem die Dissoziation der Kalksalze auf.

Auch vom Fluorid konnte Sabbatani feststellen, daß die kalziumfällende Kraft eines Grammoleküls NaFl viermal schwächer ist als die eines Grammoleküls Natriumoxalat. Wahrscheinlich beeinflußt nach seiner Ansicht das Fluorid die Kalziumsalze des Plasmas in anderer Weise als das Oxalat. Der Kalk wird wahrscheinlich nicht vollständig gefällt, sondern bleibt zum Teil in nicht ionisierter Form in Lösung.

Wenn die gerinnungshemmende Wirkung des Pyrophosphats, des Metaphosphats und des Phytats ebenfalls zum Kalzium in Beziehung stehen, was wohl höchst wahrscheinlich ist, dann dürfte es sich in diesen Fällen ebenfalls um eine Herabsetzung der Dissoziation der Kalksalze handeln. Messungen der Leitfähigkeit werden hier Aufschluß bringen, diese stehen zurzeit noch aus. Hierüber soll später berichtet werden.

5. Beeinflussung der Körpertemperatur.

Nach Heubner[2]) und Freund kann das Kochsalzfieber durch Kalziumsalze beseitigt werden. Der Antagonismus der Na- und Ca-Ionen, den J. Loeb in seinen Experimenten nachgewiesen hat, wurde des öfteren auch als die Ursache der Kalziumwirkung beim Salzfieber gedeutet. Friedberger und Tetsuda[3]), welche neuerdings das Salzfieber studiert haben, beobachteten bei kleineren Kalziumchloriddosen geringe Temperatursteigerung, bei größeren jedoch starke Temperaturherabsetzung. Sie sehen auch demgemäß die antagonistische Wirkung des Kalziums beim Kochsalzfieber in einer einfachen Interferenzerscheinung, nicht aber in einem Antagonismus der Na- und Ca-Ionen. Wir kommen auf diese Frage bei den Entgiftungsversuchen noch zurück,

---

1) Sabbatani, Fonction biologique du Calcium. Arch. internat. de Biolog. 39, p. 341, 1903.

2) Heubner, Kongreß für innere Medizin, Wiesbaden 1913.

3) Friedberger und Tetsuda, Beitrag zur Pathogenese des Fiebers. Zeitschr. f. Immunitätsforschung. 15, S. 303, 1912.

wollen aber hier zunächst an der Tatsache festhalten, daß Kalziumsalze temperaturherabsetzend wirken können. Wenn die Kalziumsalze etwa physiologisch zur Regulierung der Körpertemperatur notwendig sind, dann könnten vielleicht die kalziumfällenden Säuren infolge der Kalziumentziehung temperatursteigernd wirken. Der Entscheidung dieser Frage gelten die folgenden Experimente. Sie wurden an Kaninchen durchgeführt, die entsprechend den Angaben Freunds[1]) bei Haferfütterung (kalziumarmer Nahrung) bei gleicher Zimmertemperatur gehalten wurden und deren Tagesschwankungen nicht mehr als 0,5° betrugen.

Tiere mit Temperatur über 39,6° wurden soweit als möglich von den Versuchen ausgeschaltet. Die Versuche wurden im Januar und Februar ausgeführt, also zu einer Jahreszeit, von der Freund ebenfalls hervorhebt, daß sie für Temperaturversuche besonders geeignet ist.

Kaninchen 191 (Serie II). 1540 g.

11. II.	5	p. m.	39,5°
	8	» »	39,2
12. II.	1	nachts	39,3
	12	»	39,1
	12,30 intravenös 4 ccm N/5 Na-Phytat		
	2	p. m.	39,7°
	4	» »	39,5
	9	» »	40,4
13. II.	8	a. m.	39,7
	12	» »	39,5

Kaninchen 168 (Serie II). 1680 g.

23. I.	9	a. m.	38,8°
	11,30	» »	38,6
	12,45	p. m.	38,6
	intravenös 5 ccm N/5 Na-Metaphosphat		
	1	p. m.	38,6°
	intravenös 5 ccm N/5 Na-Metaphosphat		
	3	p. m.	40,1°
	5	» »	39,5
	9	» »	39,1
	12,30	nachts	38,9
24. I.	9	a. m.	39,0

Kaninchen 167 (Serie II). 1457 g.

22. I.	4	p. m.	39,0°
	6	» »	38,9
	7	» »	39,1
	Intravenös 7 ccm Natrium-oxalat		
	9	p. m.	40,1°
	12,30	nachts	40,6
23. I.	9	a. m.	38,6
	5	p. m.	38,8

Vorstehende Beispiele zeigen in Übereinstimmung mit vielen anderen Versuchen, daß unsere kalziumfällenden Säuren deutlich die

1) Freund, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 72, S. 312, 1913.

Temperatur des Versuchstieres erhöhen; allerdings gilt dies nur von den intravenösen Injektionen, während die Verabreichung der Substanz per os keine Temperaturerhöhung hervorruft; denn bei kleinen Dosen spielt wahrscheinlich die langsame Resorption eine Rolle und größere toxische Dosen zeigen in Verbindung mit den übrigen beschriebenen Vergiftungssymptonen häufig Temperaturherabsetzung, wie sie auch bei den Oxalatvergiftungen beim Menschen als Ausdruck des Kollapses beschrieben sind.

II. Entgiftung kalziumfällender Säuren.

Wir erwähnten einleitend, daß es nicht möglich ist, Kalzium dem Organismus zu entziehen, ohne es gleichzeitig durch ein anderes Kation zu ersetzen. Injizieren wir Natriumoxalat, so wird wohl das Kalzium dem Organismus entzogen, an seine Stelle tritt aber das Na ein. Der Eintritt der verschiedenen Kationen an Stelle des Kalziums kann, wie wir sehen werden, unter gewissen Umständen zur Entscheidung der in Diskussion stehenden Frage von Bedeutung sein.

Den Weg, den wir nun für die folgenden Versuche eingeschlagen haben, war der, daß wir

1. den Antagonismus des Kalziums gegenüber den untersuchten Salzen,

2. andere Kationen auf ihre Fähigkeit prüften, den Kalk im Organismus zu ersetzen, bzw. die Giftwirkung der kalziumfällenden Säuren aufzuheben.

Wir haben das Vergiftungsbild am ganzen Tiere sowie auch die Wirkung auf die einzelnen Organe nach diesen drei Gesichtspunkten studiert.

Was den Ersatz des Kalziums durch andere Kationen anlangt, so kommt das Na nicht mehr in Frage, da wir alle bisher beschriebenen Versuche mit den Natriumsalzen der Säuren durchgeführt haben. In allen Fällen, in denen Kalzium durch Natrium akut verdrängt wird, treten eben alle bisher geschilderten Vergiftungssymptome in Erscheinung. Wir können weiterhin hinzufügen, daß die Kaliumsalze der untersuchten Säuren genau so wirkten wie die Natriumsalze. Von großem Interesse war dagegen der Ersatz des Kalziums durch andere ihm nahestehende Kationen, vor allem durch Strontium und Magnesium. Dies schon aus dem Grunde, weil sich zwischen Kalzium und Magnesium in den bekannten Versuchen

von Meltzer gewisse gegensätzliche Beziehungen ergeben haben: Bekanntlich ist eine Injektion von Kalziumchlorid imstande, die sogenannte Magnesiumnarkose sofort aufzuheben. Auf Grund dieses Befundes wurde die Magnesiumnarkose derartig gedeutet, daß durch Magnesium das Kalzium verdrängt wird, die Kalziumverdrängung folglich zum Zustandekommen der Magnesiumnarkose notwendig sei. Kalziumzufuhr führt wieder zu normalen Verhältnissen. Nun haben wir aber auch die Anschauung erwähnt, daß die ganz andersartige — nämlich erregende Wirkung unserer Säuren durch Kalziumentziehung bedingt sein soll. Es war daher von Interesse, den Verlauf der Vergiftungen bei gleichzeitiger Einwirkung der kalziumfällenden Säuren und der Magnesiumsalze zu studieren.

Eine Schwierigkeit für die direkten Versuche war darin gelegen, daß die meisten der untersuchten Säuren auch schwerlösliche oder unlösliche Magnesiumsalze bilden. Die Injektion von Kalzium- und Magnesiumsalzen einerseits und von Oxalaten, Phosphaten und Fluoriden andererseits, konnten daher in den meisten Fällen nur nebeneinander ausgeführt werden. In zwei Fällen war es aber möglich, lösliche Kalzium- und Magnesiumsalze der untersuchten Säuren zu erhalten.

Die Metaphosphorsäure bildet wohl schwerlösliche Kalzium- und Magnesiumsalze. Setzt man aber zu einer Lösung von metaphosphorsaurem Natrium tropfenweise Kalziumchlorid zu, so entsteht ein Niederschlag, der sich sofort wieder auflöst. Auf diese Weise gelingt es z. B., zu 20 ccm N/5 Natriummetaphosphat 10 ccm N/5 $CaCl_2$ zuzusetzen, ohne daß sich die Lösung innerhalb einiger Stunden trübt. Man hat also eine Lösung, welche bei weiterem Zusatz von Kalk diesen fällt, die aber trotzdem reichlich Kalk in Lösung enthält. Auch Zusatz von Magnesiumsulfat zu metaphosphorsaurem Natrium ist möglich, ohne daß man zunächst einen Niederschlag erhält und ganz das gleiche gilt vom oxalsauren Natrium und Magnesiumsulfat. Man gelangt so zu Lösungen, welche Magnesiumoxalat bzw. Magnesiummetaphosphat enthalten. Man kommt ferner zu Lösungen von Magnesiumsalzen dieser Säuren auf die Art, daß man Magnesiumoxyd mit N/10 Oxalsäure bzw. Metaphosphorsäure schüttelt. Nach dem Filtrieren erhält man schwach alkalisch reagierende N/10-Lösungen der Magnesiumsalze der betreffenden Säure. Diese haben ebenso wie die der Natriumsalze die Fähigkeit Kalzium in vitro zu fällen.

Wir wollen nun die Entgiftungsversuche der kalziumfällenden Säuren durch Kalzium, Strontium und Magnesium besprechen:

1. Allgemeines Vergiftungsbild.

a) Entgiftung durch Kalzium.

Es wurde bereits erwähnt, daß subkutane $CaCl_2$-Injektion imstande ist, Kaninchen auf der Höhe der Vergiftung durch kalkfällende Säuren zu retten, andererseits, daß vorherige Injektion des Kalksalzes imstande ist, die folgenden per os verabreichten tödlichen und übertödlichen Dosen der kalkfällenden Salze zu entgiften.

Hierfür folgende Beispiele:

Kaninchen 1. 1520 g,

erhält am 31. V. 3,3 g Phytinnatrium in 30 ccm Wasser gelöst per os = 2,22 g pro Kilogramm. Das Tier ist am 1. VI. sehr matt, liegt mit ausgestreckten Extremitäten im Käfig und frißt nicht. Der Zustand hält einige Tage an. Dann allmähliche Erholung.

Kaninchen 2. 1740 g,

erhält 5,5 g Phytinnatrium per os in 50 ccm Wasser = 3,2 g pro Kilogramm. Nach 10 Minuten Krämpfe, in denen das Tier sofort zugrunde geht.

Kaninchen 3. 1570 g.

31. V., 2 p. m. 3,9 g Phytinnatrium in 35 ccm Wasser gelöst per os = 2,4 g pro Kilogramm.

1. IV., 8 morgens. Das Tier liegt vollkommen paretisch im Käfig, stark erhöhte Reflexerregbarkeit, Muskelschwirren, beschleunigte oberflächliche Atmung, starke Diarrhöe. 10 Uhr subkutan 0,5 $CaCl_2$ in 5 ccm Wasser.

10,30 a. m. das Tier sitzt im Käfig.

2 p. m. Erholung fortschreitend, noch etwas matt.

5 p. m. das Tier ist vollkommen erholt, macht beim Berühren Abwehrbewegungen.

Kaninchen 4. 2440 g.

1. VI., 5 p. m. 0,8 g $CaCl_2$ in 8 ccm Wasser subkutan.

5,10 per os 5,4 Phytinnatrium in 45 ccm Wasser = 2,2 g pro Kilogramm.

11 p. m. das Tier ist vollkommen normal.

2. VI., 11 a. m. das Tier ist vollkommen normal.

3. VI. keine Erscheinungen, das Tier frißt nicht (Kalziumwirkung?).

Kaninchen 5. 2590 g.

1. VI., 5,15 p. m. per os 5,4 g Phytinnatrium in 45 ccm Wasser = 2,1 g pro Kilogramm.

5,40 p. m. Würgbewegungen, Schnauben[1]).

11 p. m. das Tier ist matt, aus dem Käfig herausgenommen, liegt es unbeweglich da, Paresen, mühsame beschleunigte Atmung.

2. VI., 7 a. m. tot im Käfig vorgefunden.

Kaninchen 8. 1270 g.

3. VI., 6,30 p. m. subkutan 0,3 g $CaCl_2$ in 3 ccm Wasser.

6,35 per os 5,6 g Trinatriumorthophosphat in 35 ccm Wasser = 4,1 g pro Kilogramm.

8 p. m. das Tier ist normal.

11 p. m. das Tier ist normal.

12 p. m. das Tier ist normal.

4. VI., 5. VI., das Tier ist normal.

Kaninchen 9. 1300 g.

3. VI., 6,40 p. m. 5,6 g Trinatriumorthophosphat per os in 35 ccm Wasser = 4 g pro Kilogramm.

8 p. m. keine sichtliche Veränderung.

11 p. m. das Tier liegt vollkommen paretisch im Käfig, beschleunigte Atmung, Muskelschwirren.

12 nachts tot.

Wie die folgenden Versuche zeigen, ist eine vorhergehende subkutane Kalziumchloridinjektion imstande, auch eine nachfolgende, sonst akut tödliche intravenöse Injektion des Phosphats oder Oxalats usw. vollständig zu entgiften.

A. Kaninchen 81. 1405 g.

Langsame Injektion von 5 ccm N/5 Natriumphytat in die Ohrvene, sofort einsetzendes Muskelschwirren, Krämpfe usw., in denen das Tier schnell zugrunde geht.

B. Kaninchen 82. 1410 g.

12,40 Uhr, subkutan 5 ccm N $CaCl_2$.

12,50 Uhr, intravenös 5 ccm N Phytinnatrium. Das Tier bleibt vollkommen normal, zeigt keinerlei Vergiftungserscheinungen.

In der gleichen Weise ließen sich durch vorherige subkutane Kalziumchloridlösungen auch nachfolgende Injektion von Pyro- und Metaphosphat sowie von Oxalat und Fluorid entgiften.

Von den untersuchten kalziumfällenden Säuren steht die Inositphosphorsäure in therapeutischer Verwendung. Die vorliegenden Unter-

1) Dieses Symptom, das sich derart äußert, als ob die Nasenatmung behindert wäre, tritt bei all den untersuchten Substanzen in Erscheinung und scheint mit für das Vergiftungsbild der Ca-fällenden Säuren beim Kaninchen charakteristisch zu sein.

suchungen sind deswegen, besonders in Hinblick auf die in letzter Zeit öfter diskutierte Frage der Giftigkeit des Phytins, von Interesse. Aus all den mitgeteilten Befunden ergibt sich, daß dem Phytinnatrium keine spezifische Giftwirkung zukommt, sondern daß die Wirkung dieser Substanz wesensgleich ist mit der der anderen Phosphate und der übrigen untersuchten Substanzen. Das Phytin des Handels stellt das Kalzium-Magnesiumdoppelsalz der Inositphosphorsäure dar. Da wir gesehen haben, daß die einzig bisher beobachtete pharmakologische Wirkung der Inositphosphorsäure in der durch sie bedingten Kalziumfällung gelegen ist, so fällt jede Art von Giftwirkung überhaupt dort weg, wo dem kalziumfällenden Anion Kalzium und außerdem das gleichfalls entgiftende Magnesium beigegeben ist.

Aber auch als Natriumsalz wird die Inositphosphorsäure in Form des Phytinum liquidum und als Fortossan gegeben. Dieses hat sich aber ebenfalls pharmakologisch bei per os-Verabreichung nicht anders verhalten als das Orthophosphat. Aus diesem gleichartigen Verhalten kann jedoch kein Schluß für eine gleichartige therapeutische Wirkung der beiden Salze gezogen werden. Die Untersuchung dieser Frage soll Gegenstand weiterer Studien sein.

b) Entgiftung durch Strontium.

Kaninchen 123. 1280 g.

10,15 a. m. subkutan 5 ccm N/2 Strontiumchlorid.

10,45 a. m. intravenös 10 ccm Natriumoxalat: keinerlei Vergiftungserscheinungen.

11,15 a. m. das Tier ist andauernd normal und bleibt es auch.

Kaninchen 123. 1440 g.

10,30 a. m. intravenös 10 ccm N/5 Strontiumchlorid.

10,40 a. m. intravenös 10 ccm N/5 Strontiumchlorid keine Erscheinung.

10,50 a. m. intravenös 10 ccm N/5 Natriumoxalat.

10,55 a. m. intravenös 5 ccm N/5 Natriumoxalat bleibt normal.

11 a. m. intravenös 1 ccm N/5 Krämpfe, Oxalatvergiftung, Tod.

Wir sehen aus diesen Versuchen, daß auch das Strontiumchlorid imstande ist, Oxalate zu entgiften. Es wäre möglich, daß Strontium das Kalzium im Organismus (wie bei der Blutgerinnung) vollwertig ersetzt und dadurch die Vergiftung verhindert.

Bei der Aufhebung der Magnesiumnarkose kann jedoch das Strontium das Kalzium nicht ersetzen.

Kaninchen 128. 2140 g,

erhält subkutan 15 ccm $MgCl_2$ — 2 N. Nach einer halben Stunde schläft es. Es werden ihm nun langsam 45 ccm Strontiumchloridlösung (N/5) intra-

venös injiziert. Das Tier schläft ruhig weiter, nur die Atmung und der Herzschlag werden durch die Injektion etwas verstärkt.

Eine nunmehrige Injektion von einigen Kubikzentimetern N/5 $CaCl_2$ bringt das Tier sofort wieder zum Erwachen.

Dieser Versuch, der in Übereinstimmung steht mit den Befunden Meltzers, zeigt uns, daß jedenfalls das Strontium nicht in allen Fällen das Kalzium bilogisch substituieren kann.

c) Entgiftung durch Magnesium.

Aus den folgenden Versuchen geht hervor, daß die kalziumfällenden Säuren auch durch Magnesium entgiftet werden können.

Kaninchen 87. 2200 g.

7 p. m. 6,5 ccm 2 N Magnesiumchlorid subkutan.

7,20 p. m. 6 ccm Phytinnatrium intravenös, sofort nach der Injektion wird das Tier matt, kann sich nicht auf den Füßen halten, beginnender Schlaf.

7,30 p. m. »Magnesiumnarkose«.

8,30 p. m. das Tier ist wieder vollkommen munter und bleibt es auch.

Kaninchen 96. 2000 g.

7,10 p. m. 6,5 ccm 2 N Magnesumchlorid subkatan.

8,25 p. m. intravenös 12 ccm N/5 Natriumoxalat, zunächst keine Erscheinung, normale Atmung, normaler, kräftiger Herzschlag.

9 p. m. ruhiger Schlaf.

10,30 p. m. munter, vollkommen normal, bleibt es auch weiterhin.

Kaninchen 97. 2350 g.

7,15 Uhr 7 ccm 2 N Magnesiumchlorid subkutan.

7,30 » munter, normal, intravenös, 12 ccm N/5 Natriumoxalat, bleibt normal.

7,40 p. m. 12 ccm N/5 Natriumoxalat, das Tier wird matt, kann sich nicht auf den Füßen halten, beginnende Narkose.

9 p. m. ruhiger Schlaf.

10,30 p. m. erwacht, munter, normal.

Kaninchen 110. 2000 g.

7,50 p. m. intravenös 24 ccm N/10 Magnesiumoxalat, das Tier bleibt eine Zeitlang ganz normal, wird dann matt und schläfrig.

8,15 p. m. derselbe Zustand.

11 p. m. wieder ganz normal.

Kaninchen 61 (Serie II). 1330 g.

12,15 p. m. intravenöse Injektion von N/5 metaphosphorsaurem Magnesium, 9 ccm, keine Erscheinung, weitere 9 ccm keine Erscheinung, wird dann etwas matt, Seitenlage nicht vertragen, weitere 4 ccm, das Tier wird matt, verträgt Seitenlage.

12,30 p. m. schäft ein.

12,45 p. m. wieder munter.

1,30 p. m. 9 ccm, wird matt, weitere 5 ccm, schläft ein, dann tiefe Narkose. Es werden 5 ccm N/5 $CaCl_2$ in die Ohrvene injiziert, das Tier springt sofort auf.

Kaninchen 106. 1555 g.

6 p. m. intravenös N/5 Magnesiumchlorid = 3 ccm pro Kilogramm.

6,5 p. m. nachher N/5 Phytinnatrium 5 ccm pro Kilogramm.

6,8 p. m. vollkommen normal.

6,15 p. m. vollkommen normal, die beiden Injektionen werden wiederholt.

7,20 p. m. normal, ohne Erscheinung.

8,15 p. m. » » »

11 p. m. » » » bleibt es auch weiter.

Kaninchen 118. 1900 g.

11,50 a. m. subkutan 5 ccm 2 N Magnesiumchlorid.

12,45 p. m. das Tier ist munter, sitzt aufrecht.

1,5 p. m. das Tier ist munter, sitzt aufrecht, intravenöse Injektion in die Ohrvene, 2 ccm N/3 Pyrophosphatnatrium, sofort nach der Injektion wird das Tier matt und schläft ein.

1,25 p. m. Rückkehr der Reflexe.

1,35 p. m. das Tier ist erwacht, sitzt aufrecht, vollkommen normal.

Kaninchen 117. 2200 g.

11,50 a. m. subkutan 5 ccm 2 N Magnesiumchlorid.

12,30 p. m. intravenös von N/5 Na-Fluorid, 11 ccm, das Tier bleibt normal, keine Erscheinung.

12,35 p. m. intravenös von N/5 Na-Fluorid, 11 ccm, zunächst keine Erscheinung, dann wird das Tier matt und schläfrig.

12,40 p. m. das Tier schläft, starke Speichelsekretion.

1 Uhr langsames Erwachen, das Tier wird munter, nachdem es erwacht, bekommt es Krämpfe. Erschwerte Atmung, in diesem Zustand geht es zugrunde.

Kaninchen 131. 1630 g.

1 Uhr intravenös von einer N/5-Magnesiumchloridlösung, 18 ccm, das Tier ist matt, legt den Kopf auf die Unterlage, nach 10 Minuten Injektion von 16 ccm N/5-Fluornatriumlösung in die Ohrvene, während der Injektion wird das Tier ganz munter und bleibt es auch weiterhin, ohne irgendwelche Erscheinungen der Fluoridvergiftung zu zeigen.

Kaninchen 77 (Serie II). 990 g.

Von einer Lösung, bestehend aus 1 Teil N/5 $MgSO_4$, 1 Teil N/5 $CaCl_2$ und 1 Teil N/5 $NaPO_3$, werden in kurzen Intervallen hintereinander injiziert, 4 × 10 ccm — keine Erscheinung. Nach 5 Minuten Pause weiter 2 × 10 ccm — keine Erscheinung. Dasselbe Tier erhält dann weiter von einer Lösung von, 1 Teil N/5 $NaPO_3$, 1 Teil N/5 $CaCl_2$ und 1 Teil NaCl 6 × 10 ccm intravenös, ohne daß die geringste Erscheinung auftritt.

Kaninchen 78. 1000 g. Kontrolle zu 77 (Serie II).

Erhält von einer Lösung, 1 Teil N/5 $NaPO_3$ und 2 Teilen N/5 NaCl, 10 ccm intravenös, sofort schwere Krämpfe, in denen das Tier zugrunde geht.

Aus diesen Versuchen, die als Auszug großer, vollkommen übereinstimmender Versuchsreihen wiedergegeben sind, geht die interessante Tatsache hervor, daß die vorherige Injektion von Kalziumchlorid die nachfolgenden Injektionen der mehrfach tödlichen Dosen aller kalziumfällenden Säuren entgiftet und daß ein Gemenge von Kalziumchlorid und Natriummetaphosphat vollkommen ungiftig ist. Weiterhin ergibt sich, was von ganz besonderer Bedeutung sein dürfte, daß die vorhergehende Injektion von Magnesiumsalzen ebenfalls die Giftwirkung der nachfolgend injizierten kalziumfällenden Anionen aufhebt und daß Lösungen der Magnesiumsalze der Oxalsäure und Metaphosphorsäure, die selbst noch kalziumfällend wirken, nichts von den für diese Säuren charakteristischen Vergiftungssymptomen hervorrufen. Es ergibt sich somit, daß das Magnesium das Kalzium wenigstens zum Teil im Organismus funktionell vertreten kann, eine Tatsache, die hier für die Wirkung der Magnesiumsalze auf den ganzen Organismus festgestellt wurde, die aber auch, wie wir sehen werden, für alle Wirkungen auf die einzelnen Organe allgemeine Gültigkeit besitzt.

Es war wichtig, festzustellen, ob auch auf der Höhe der Vergiftung durch kalziumfällende Säuren das Magnesiumsalz entgiftend wirken kann. Bei Verabreichung der tödlichen Dosis Oxalat per os zeigte sich, daß intravenöse Injektion von Magnesiumsulfat die bereits stark ausgeprägten Vergiftungssymptome nicht zum Verschwinden bringen konnte.

Aus den obigen Versuchen geht weiterhin hervor, daß die gleichzeitige oder nachfolgende Injektion eines kalziumfällenden Salzes imstande ist, die sogenannte Magnesiumnarkose zu vertiefen. Wenn wir eine kleine Menge Magnesium subkutan injizieren, so kommt es weiter zu keinen Erscheinungen. Entziehen wir jedoch dem Organismus gleichzeitig durch eine der kalziumfällenden Säuren Kalzium, dann ruft jene kleine Menge auch die bekannten Lähmungserscheinungen hervor. Dies haben wir in den Fällen gesehen, in denen unterwirksame Dosen subkutan verabreicht und nachher die Natriumsalze der kalziumfällenden Säuren subkutan oder intravenös injiziert wurden. Aber auch durch intravenöse Injektion läßt sich auf diese Weise das Bild der »Narkose« erreichen, was sonst

nicht gelingt. Magnesiumsalze, in der unschädlichen Konzentration von N/5 intravenös injiziert, lähmen nur für wenige Augenblicke oder überhaupt nicht, selbst wenn wir sehr viel injizieren. Die Tiere erwachen sofort wieder aus dem Lähmungzsustande. Injiziert man aber statt des Magnesiumsulfats oder Magnesiumchlorids die Magnesiumsalze der Oxal- oder Metaphosphorsäure, so tritt vollständige Lähmung ein.

Kaninchen 71. 1850 g.

N/5-Magnesiumsulfatlösung.

5,50 p. m.	langsame Injektion:	10 ccm	keine Erscheinung.
6	» » »	10 »	» »
6,5	» » »	10 »	das Tier wird matt, verträgt Seitenlage, nach 2 Minuten springt es wieder ganz munter auf.
6,10	» » »	10 »	das Tier wird matt, verträgt Seitenlage nach 2 Minuten springt es beim Kneifen auf, nachher wieder hingelegt, verträgt es noch Seitenlage, nach 3 Minuten ganz munter, keine Seitenlage mehr.
6,20	» » »	10 »	dasselbe Bild.
6,30	» » »	10 »	dasselbe Bild, 2 Minuten matt, dann sofort wieder munter.

Versuch abgebrochen.

Kaninchen 45. 1680 g.

N/10-Magnesiumoxalatlösung.

4,40—5,5 p. m. intravenöse Injektion von 40 ccm der Lösung, das Tier zeigt erst keine Erscheinung, bei 30 ccm wird es matt, bei 40 ccm verfällt es in Schlaf, schläft dann bei ruhiger Atmung und gutgehendem Herzen.

6,35 p. m. das Tier hat bisher ruhig geschlafen, richtet sich dann auf, bleibt aber, niedergelegt, weiter in der Seitenlage, kann nicht aufrecht sitzen.

7 p. m. ist es vollständig erwacht, verträgt keine Seitenlage mehr.

7,5 p. m. erhält es 3 ccm der Magnesiumoxalatlösung und schläft neuerdings ein.

7,45 p. m. schläft das Tier noch, auf Kneifen erwacht es, taumelt, bleibt aber, wieder hingelegt, in der Seitenlage liegen.

8 p. m. ist das Tier erwacht, sitzt aufrecht, zeigt keinerlei Erscheinungen mehr.

Wir sehen also wieder, daß die Anwesenheit einer bestimmten Magnesiummenge noch nicht genügt, um die Lähmungserscheinungen hervor-

zurufen, daß dies aber sofort der Fall ist, wenn gleichzeitig ein kalziumfällendes Salz mit injiziert wird. Sehr beweisend ist in dieser Hinsicht folgender Versuch.

Kaninchen 95. 1150 g.

6,50 p. m. erhält das Tier 4,5 ccm 2 N Magnesiumchlorid subkutan.

7,30 p. m. schläft das Tier.

7,50 p. m. das Tier ist erwacht.

9 p. m das Tier ist ganz munter.

9,05 p. m. erhält es intravenös 12 ccm N/5 Natriumoxalat; ohne jedes Symptom der Oxalsäurevergiftung verfällt das Tier wieder in Schlaf.

11 p. m. ist es wieder vollkommen munter.

Dieser Versuch zeigte uns, daß selbst eine Stunde nach dem Erwachen aus der Narkose das Magnesium noch entgiftend im Organismus wirkt und daß andererseits auch zu dieser Zeit durch Kalziumentziehung bei Anwesenheit dieser an sich unwirksamen Magnesiummenge das Tier wieder in Schlaf versenkt werden kann.

Es stellt sich also die Magnesiumnarkose als eine durch die Magnesiumionen bedingte Lähmungserscheinung dar, die dann eintritt, wenn die Magnesiumionen an gewisse, sonst durch Kalzium besetzte Stellen treten. Dieser Eintritt des Magnesiums wird durch Kalziumentziehung erleichtert, die lähmende Wirkung des Magnesiums dadurch vertieft.

2. Herzwirkung.

Auch bei diesen Versuchen ergab sich, daß die durch Injektion aller kalziumfällenden Salze hervorgerufene Herzschädigung durch nachträgliche Injektion von Kalziumchlorid aufgehoben werden kann. Außerdem erwies sich das Magnesiumoxalat und Magnesiummetaphosphat weitgehend entgiftet. Wie bei der allgemeinen Vergiftung, so ist auch hier die Entgiftung durch Magnesium nur eine beschränkte; denn übermäßige Zufuhr der genannten Salze ruft schließlich doch diastolischen Herzstillstand hervor. Hierfür folgende Beispiele:

Frosch mit Kanüle in der Bauchvene. Herz freigelegt:

0,2 ccm N/5 Natriumpyrophosphat injiziert, rufen rasch Herzstillstand in Diastole hervor.

0,2 ccm N/5 $CaCl_2$ nachinjiziert, bringen das Herz sofort zur vollständigen Erholung.

Ganz das gleiche ist der Fall bei Injektion von Phytinnatrium sowie von metaphosphorsaurem Natrium. In beiden Fällen bringt $CaCl_2$ das stillstehende Herz zu sofortiger normaler kräftiger Schlagfolge zurück.

Hat man durch Fluornatrium oder durch Orthophosphat ein Froschherz zum Stillstand gebracht, so rufen auch nachfolgende $CaCl_2$-Injektionen neuerliche kräftige Kontraktion hervor. Die Erholung ist aber nicht so vollkommen, wie in den erstgenannten Fällen. Es ist allerdings dabei auch zu berücksichtigen, daß, um den Herzstillstand zu erreichen, eine relativ große Menge der Lösung ins Herz injiziert worden war.

Bei einem Frosch von 40 g Körpergewicht, mit einer Herzschlagzahl von 10 in 10 Sekunden, bewirken 0,2 ccm N/5 Na-Metaphosphat sofort Herzstillstand.

Frosch, 50 g Körpergewicht. Normale Herzschlagzahl 10 in 10 Sek.
Intravenöse Injektion 0,2 ccm N/5 FlNa, Herzschlagzahl 10 in 10 Sekunden, vorübergehende Schwächung der Systolen, sofort Erholung.

Weitere Injektion	von	0,2	ccm	Herzschlagzahl	10	in	10	Sekunden
»	»	0,2	»	»	10	»	10	»
»	»	0,2	»	»	10	»	10	»
»	»	0,4	»	»	10	»	10	»
»	»	0,2	»	»	10	»	10	»

Nach einer Pause werden 0,2 ccm Natriummetaphosphat (N/5) injiziert. Sofortiger Herzstillstand, dann 0,4 ccm $CaCl_2$ N/5, vollkommene Erholung.

Auch von Natriumoxalat rufen 0,2 ccm N/10, intravenös injiziert, innerhalb einer Minute Herzstillstand hervor.

Kontrolle mit Magnesiumoxalat.

0,2 ccm N/10 Magnesiumoxalat, keine Erscheinung,
weitere 0,2 » » » » »
» 0,2 » » Verlangsamung, dann nach etwa 2 Minuten Ventrikelstillstand, Vorhof schlägt weiter, nach 10 Minuten Stillstand,
Injektion von $CaCl_2$ N/10 0,2 ccm, geringgradige Ventrikelkontraktion,
weitere 0,2 ccm, das Herz beginnt wieder zu schlagen,
» 0,2 » vollständige Erholung, sehr kräftiger Herzschlag,
dann Injektion von Magnesiumoxalat N/10,
0,2 ccm keine Erscheinung,
weitere 0,2 » » »
» 0,2 » Verlangsamung, dann vollständiger Ventrikelstillstand,
neuerliche $CaCl_2$ führt zu sofortiger Erholung.

Injektion von Magnesiumsulfat nach eingetretenem Herzstillstand ist jedoch analog wie am ganzen Tiere nicht imstande, die Vergiftung aufzuheben.

Auch am Warmblüter bleibt die bereits beschriebene Blutdrucksenkung und Herzverlangsamung aus, wenn man statt des Natriumsalzes das Magnesiumsalz der Metaphosphorsäure verwendet.

So erhielt ein Kaninchen von 1705 g von einer N/10 Magnesiummetaphosphatlösung 6 × 10 ccm in die Jugularis injiziert, das Tier verfiel dabei in Schlaf, der Blutdruck aber blieb andauernd auf gleicher Höhe.

Wurden nun 5 ccm N/10 Natriummetaphosphat injiziert sinkt der Blutdruck bedeutend unter zunehmender Herzverlangsamung, allmählich erfolgt wieder Erholung, das Tier schläft weiter.

3. Wirkung auf den Darm.

In Ergänzung der in Fig. 1 und 2 wiedergegebenen Kurve, zeigen die Figuren 3 und 4 nochmals die tonussteigernde Wirkung der Natriumsalze der Pyro- und Metaphosphorsäure.

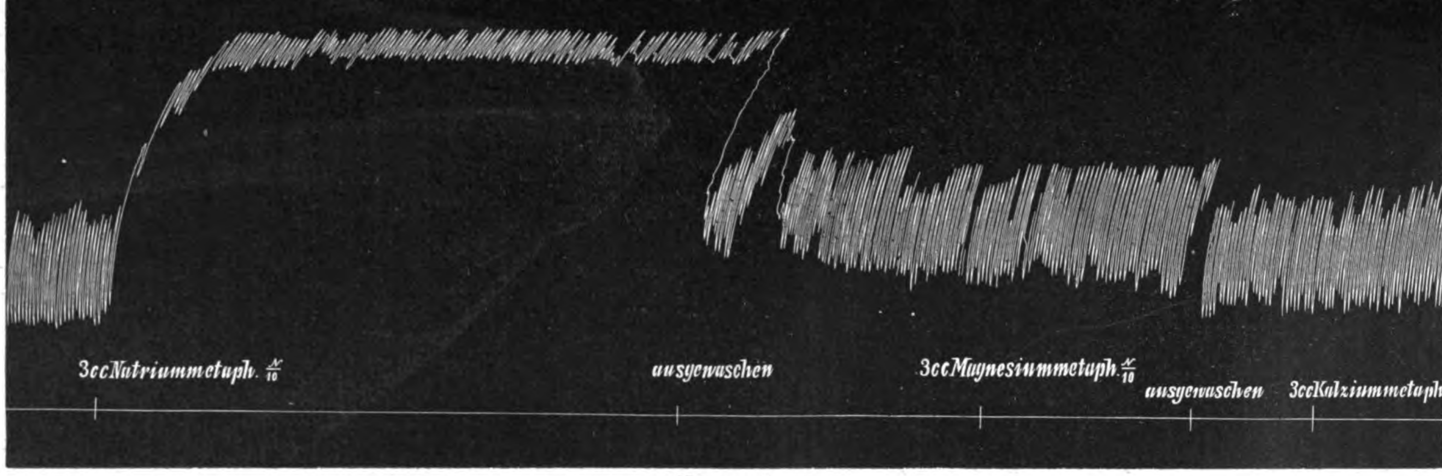
Kurve 2 zeigt außerdem, daß Magnesiumsulfat allein sowohl den Tonus als auch die Pendelbewegungen des Darmes herabsetzt, daß aber durch Auswaschen wiederum der normale Zustand erreicht werden kann. Gleichsinnig, aber quantitativ viel stärker wirkt die äquivalente Kalziummenge, die außer der äußerst starken Tonusherabsetzung auch die Pendelbewegungen nahezu vollständig sistiert[1]). Pyrophosphorsaures Natrium bringt den Darm wiederum zur normalen Bewegung zurück.

Sehr anschaulich wirkt hinsichtlich der antagonistischen Wirkung der Magnesium- und Kalziumsalze gegenüber den Natriumsalzen der kalkfällenden Säuren die Kurve 4. Wir sehen nach 3 ccm einer N/10 Lösung von Na-Metaphosphat wiederum die starke Tonuszunahme und Herabsetzung der Pendelbewegungen. Auswaschen restuiert normale Verhältnisse, die äquivalente Menge des Magnesium- oder Kalziumsalzes bleibt dagegen, wie der weitere Verlauf der Kurve zeigt, ohne Einfluß auf die Darmbewegungen.

4. Beeinflussung der Blutgerinnung.

Wir haben im ersten Teil unserer Untersuchungen gesehen, daß alle von uns untersuchten kalziumfällenden Säuren imstande sind, die Blutgerinnung aufzuheben. Es ist bekannt, daß Zusatz eines löslichen Kalziumsalzes das durch Oxalat oder Fluorid ungeronnene Blut wiederum zum Gerinnen bringen kann. Diese restituierende Eigenschaft des Kalziums war zunächst auch für die Phosphate festzustellen. Alle diese Versuche ergaben, daß dies der Fall ist, daß Kalziumchloridzusatz zu einem Blut, das nach Phosphatzusatz nach $1^1/_2$ Stunden noch nicht geronnen war, dieses in wenigen Minuten zur Gerinnung brachte. Doch ist zu berücksichtigen, daß der Kalziumzusatz am besten in äquivalenten Mengen, nicht im Überschuß, erfolgen muß, da sonst das Blut nicht mehr zur Gerinnung gebracht werden kann. Oxalatblut, das 24 Stunden ungeronnen gestanden ist, läßt sich durch Kalzium-

1) Bestätigung der Befunde von Magnus.



Kurve 4.

Wirkung von Natrium- Magnesium- und Kalziummetaphosphat auf den isolierten Kaninchendünndarm. Zeitmarkierung in Sekunden. Bei der Na-Metaphosphatwirkung sind die Pendelbewegungen stark vergrößert, erscheinen jedoch wegen der großen Exkursionen des Schreibhebels nicht vollständig in der Schreibfläche der berußten Trommel.

zusatz gar nicht oder nur sehr schwer zur Gerinnung bringen. Wahrscheinlich handelt es sich auch hier um eine Fermentschädigung. Die Protokolle dieser Versuche brauchen wohl nicht angeführt werden, da die Kontrollen zu den Magnesiumversuchen die gleichen Verhältnisse zeigen.

Die Frage, ob das Magnesium die gerinnungshemmende Wirkung der kalziumfällenden Säuren aufheben kann, d. h. ob das Magnesium imstande ist, auch bei der Blutgerinnung das Kalzium zu ersetzen, wurde in zwei Versuchsreihen untersucht.

1. wurde festgestellt, ob die Verwendung des löslichen Magnesiumsalzes der Oxal- und Metaphosphorsäure ebenfalls gerinnungshemmend wirkt und 2. ob Magnesiumsalze ebenso wie Kalziumsalze imstande sind, ein durch Oxalat, Phosphat oder Fluorid ungeronnenes Blut wieder zur Gerinnung zu bringen.

2 ccm Blut (Kontroll-) sind nach 12 Minuten komplett geronnen.
Je 2 ccm Blut versetzt mit:

Natriumoxalat N/10	Magnesiumoxalat N/10
0,1 nach 8 Minuten geronnen	0,1 nach 8 Minuten geronnen
0,2 » 42 » partiell geronnen	0,2 » 8 » »
0,4 bleibt ungeronnen	0,4 » 15 » »
0,8 » »	0,8 » 16 » partiell geronnen

2 ccm Blut (Kontroll-) sind nach 12 Minuten komplett geronnen.
Je 2 ccm Blut versetzt mit:

Natriummetaphosphat N/10	Magnesiummetaphosphat N/10
0,1 nach 33 Minuten geronnen	0,1 nach 8 Minuten geronnen
0,2 bleibt ungeronnen	0,2 » 5 » »
0,4 » »	0,4 » 4 » »
0,8 » »	0,8 » 4 » »
	1,6 » 8 » »

Die ersten Versuche zeigen also, daß Lösungen von Magnesiumoxalat oder Metaphosphat gegenüber den entsprechenden Na-Salzen die Gerinnung nicht nur nicht verhindern, sondern ihren Eintritt sogar beschleunigen, trotzdem sie Ca fällen. Das Magnesium verhält sich also auch hier analog dem Kalzium.

Zu je 2 ccm Blut werden zugesetzt:
10,45 a. m. von einer N/5 Na-Pyrophosphatlösung

0,2	Kontroll- bleibt ungeronnen			
0,2	11,9 a. m. von einer N/5 $CaCl_2$-Lösung	0,1	11,30	geronnen
0,2	» » » » »	0,2	11,15	»
0,2	» » » » »	0,4	11,19	»
0,2	11,14 » » » » $MgSO_4$ »	0,1	11,34	»
0,2	» » » » »	0,2	12,30	partiell geronnen
0,2	» » » » »	0,4	11,26	» »

Zu je 2 ccm Blut werden zugesetzt:

10,45 a. m. von einer N/5 Na-Metaphosphatlösung

0,2	Kontroll-				bleibt ungeronnen
0,2	11,11	a. m. von einer N/5 $CaCl_2$-Lösung	0,1	11,15	geronnen
0,2		» » » » »	0,2	11,15	»
0,2		» » » » »	0,4		bleibt ungeronnen,
0,2	11,13	» » » » $MgSO_4$ »	0,1	12,30	partiell geronnen
0,2		» » » » »	0,2	12,30	» »
0,2		» » » » »	0,4	11,26	geronnen

Zu je 2 ccm Blut werden zugesetzt:

10,45 a. m. von einer N/5 Natriumphytatlösung

0,2	Kontroll-				bleibt ungeronnen
0,2	11,10	a. m. von einer N/5 $CaCl_2$-Lösung	0,1	11,19	geronnen
0,2		» » » » »	0,2	11,15	»
0,2		» » » » »	0,4	11,21	»
0,2	11,13	» » » » $MgSO_4$ »	0,1		bleibt ungeronnen
0,2		» » » » »	0,2		» »
0,2		» » » » »	0,4	12,40	partiell geronnen

Zu je 2 ccm Blut werden zugesetzt:

8 Uhr von einer N/5 Na-Phytatlösung

0,2	Kontroll-				bleibt ungeronnen,
0,2	8,10	a. m. von einer N/5 $MgSO_4$ Lösung	0,2	11,38	partiell geronnen
0,2		» » » » »	0,4	8,28	geronnen
0,2		» » » » »	0,5	8,25	»
0,2		» » » » »	0,6	8,30	»
0,2		» » » » »	0,8	8,40	»

Zu je 2 ccm Blut werden zugesetzt:

10,50 a. m. von einer N/5 Na-Oxalatlösung

0,2	Kontroll-				bleibt ungeronnen
0,2	11,11	a. m. von einer N/5 $CaCl_2$ Lösung	0,1	11,15	geronnen
0,2		» » » » »	0,2	10,15	»
0,2		» » » » »	0,4	11,15	»
0,2	11,13	» » » » $MgSO_4$ »	0,1		bleibt ungeronnen
0,2		» » » » »	0,2		» »
0,2		» » » » »	0,4		» »

Zu je 2 ccm Blut werden zugesetzt:

Von einer N/10 Na-Oxalatlösung

0,2	Kontroll-			bleibt ungeronnen,
0,2	nach	10 Minuten von N/10 $MgSO_4$ Lösung	0,4	bleibt ungeronnen
0,2	»	10 » » » » »	0,5	» »
0,2	»	10 » » » » »	0,6	nach 3 Stdn. partiell geronnen
0,2	»	10 » » » » »	0,7	» 1/2 » » »
0,2	»	10 » » » » »	0,8	nach 3 Stunden geronnen
0,2	»	10 » » » » »	0,9	» 3 » »
0,2	»	10 » » » » »	1,0	» 3 » »

Zu je 2 ccm Blut werden zugesetzt:

10,50 Uhr von einer N/5 Na-Fluoridlösung

0,8	Kontroll- bleibt ungeronnen									
0,8	11,10	a. m.	von	einer	N/5	$CaCl_2$	-Lösung	0,3	bleibt	ungeronnen
0,8			»	»	»	»	»	0,6	11,30	geronnen
0,8			»	»	»	»	»	0,9	»	»
0,8	11,12	»	»	»	»	$MgSO_4$	»	0,3	bleibt	ungeronnen
0,8			»	»	»	»	»	0,6	»	»
0,8			»	»	»	»	»	0,9	»	»

Zu je 2 ccm Blut werden zugesetzt:

Von einer N/5 Na-Fluoridlösung

0,8	Kontroll- bleibt ungeronnen,													
0,8	nach	1/4	Stunde	von	einer	N/5	$MgSO_4$	Lösung	0,8	nach	3	Stdn.	part.	geronnen
0,8	»	»	»	»	»	»	»	»	0,9	»	3	»	»	»
0,8	»	»	»	»	»	»	»	»	1,0	»	3	»	»	»
0,8	»	»	»	»	»	»	»	»	1,2	»	3	»	geronnen	
0,8	»	»	»	»	»	»	»	»	1,4	»	3	»	»	
0,8	»	»	»	»	»	»	»	»	1,6	»	3	»	»	
0,8	»	»	»	»	»	»	»	»	2,0	»	3	»	part.	geronnen

Während die erste Versuchsreihe deutlich zeigte, daß Magnesiumoxalat und Magnesiummetaphosphat nicht gerinnungshemmend wirken, sogar den Eintritt der Gerinnung beschleunigen können, zeigte die zweite Reihe, daß die Aufhebung der durch Ca-fällende Säuren bewirkten Gerinnungshemmung durch Magnesiumsalze nur bei weit höheren Dosen, als sie von Kalziumsalzen nötig sind und auch dann nur in beschränktem Maße gelingt.

Auch die Wiederherstellung der Gerinnbarkeit durch Magnesiumsalze ist nicht bei allen Phosphaten gleich. Durch Zusatz von Magnesiumsulfat zu Blut, das durch Metaphosphat ungerinnbar gemacht wurde, läßt sich die Gerinnbarkeit leicht wieder herstellen, weniger leicht beim Pyrophosphat, am schwersten beim Phytat. Beim Oxalat sowie beim Fluorid geht die Restituierung nur bei Verwendung sehr großer Mengen und auch hier nicht mit der gleichen Konstanz, wie bei den Phosphaten vor sich.

5. Beeinflussung der Temperatur.

Wir haben in den ersten Versuchen über die Beeinflussung der Temperatur gesehen haben, daß die kalziumfällenden Säuren Temperatursteigerungen bedingen. Die folgenden Versuche zeigen, daß die Kombination dieser Säuren mit Kalzium- oder Magnesiumsalzen die Temperatursteigerung nicht eintreten läßt, daß im Gegenteil in diesen

Fällen die den Kalzium- und Magnesiumsalzen zukommenden Eigenschaften, temperaturherabsetzend zu wirken, noch zum Durchbruch kommen.

Kaninchen 193 (II. Serie). 1970 g.

10./II. 1914 5 Uhr p. m. Temperatur 39,4°
6 » » » » 39,2°.
Subkutan 8 ccm $CaCl_2$-Normallösung pro Kilogramm.
8 Uhr p. m. Temperatur 37,2°
1 » nachts » 38,0°
11./II. 12 » mittags » 40,0°
12,30 p. m. intravenös 3 ccm $CaCl_2$-Normallösung,
2 » » » » » 39,3° »
4 » » » » » 38,2° »
9 » » » » » 37,3° »
Das Tier ist am 13./II. zugrunde gegangen.

Kaninchen 194 (II. Serie). 1790 g.

13./II. 1 Uhr p. m. 39,6°
7 » » » 39,8°.
Subkutan 8 ccm 2 N $MgSO_4$.
8 p. m. 38°
9 » » 38,8°
12 » » 40,1° } das Tier ist munter.
14./II. 12 » mittags 39,9°.
Subkutan 10 ccm 2 N $MgSO_4$.
1 p. m. 37,8°
2 » » 36,9°, das Tier ist eingeschlafen.
2 ccm CaCl intravenös: das Tier erwacht sofort.
2,10 p. m. 37,1°
3,25 » » 38,4°
9 » » 40,1°.

Kaninchen 159 (II. Serie). 1790 g.

11. II. 1914. 5 Uhr p. m. 39,3°.
6 Uhr p. m. 39,3°.
8 ccm N-Natriumoxalat pro Kilogramm per os.
8 Uhr p. m. 38,5°.
1 Uhr nachts 39,2°.
12. II. 12 Uhr mittags 39,3°.
12,30 Uhr intravenös 7ccm N/5Na-Oxalat.
2 Uhr p. m. 39,8°.
4 Uhr p. m. 40,3°.
9 Uhr p. m. 39,3°.

Kaninchen 190 (II. Serie). 1850 g.

11. II. 1914. 5 Uhr p. m. 39,3°.
6 Uhr p. m. 38,9°.
8 ccm N-$CaCl_2$ pro Kilogramm subkutan und 8 ccm N-Na-Oxalat pro Kilogramm per os.
8 Uhr p. m. 37,3°.
1 Uhr nachts 36,8°.
12. II. 12 Uhr mittags 39,3°
12,30 Uhr p. m. subkutan 3ccm N-$CaCl_2$.

13. II. 8 Uhr a. m. 38,8°.
12 Uhr mittags 38,8°.

Kaninchen 143 (II. Serie). 1800 g.

29. I. 10 Uhr a. m. 39,4°.
12 Uhr a. m. 39,6°.
2 Uhr p. m. 39,8° intrav. 20 ccm N/10 Mg-Oxalat.
7 Uhr p. m. 39,8°.
10 Uhr p. m. 39,6°.
12 Uhr nachts 39,3°.

12. II. 12,40 Uhr intravenös 7 ccm Na-Oxalat.
2 Uhr p. m. 38,3°.
4 Uhr p. m. 37,6°.
9 Uhr p. m. 35,3°.
13. II. zugrunde gegangen.

Kaninchen 168 (II. Serie). 1860 g.

22. I. 8 Uhr p. m. 39,1°.
12 Uhr nachts 39,3°.
23. I. 5 Uhr p. m. 38,8°, intravenös 10 ccm einer Lösung von 20 ccm N/5 Natriummetaphosphat und 10 ccm N/5 $CaCl_2$.
9 Uhr p. m. 39,2°.
11 Uhr p. m. 39,2°.
24. I. 10 Uhr a. m. 39,2°.

Wie sind nun alle unsere bisherigen Versuche im Sinne unserer Fragestellung zu deuten? Kalziumentziehung oder Ionenwirkung? Wir haben schon des öfteren hervorgehoben, daß wir Kalzium nicht entziehen können, ohne daß ein anderes Kation an dessen Stelle tritt. Wenn wir nun, wie bereits ausgeführt, Natriumoxalat injizieren, so wird Kalzium gefällt und an seine Stelle tritt Natrium. Die Giftwirkung kann nun bedingt sein durch den Ersatz des Kalziums durch Natrium oder durch das Oxalation.

Über die Ursache der Giftwirkung können uns die Wirkungen der löslichen Magnesiumsalze der Oxalsäure und Metaphosphorsäure Aufschluß geben.

Die Natriumsalze der Oxalsäure und Metaphosphorsäure haben, wie wir gesehen haben, die gleiche pharmakologische Wirkung. Würden wir eine Ionenwirkung annehmen, so wäre diese für den Säurerest der Oxalsäure die gleiche wie für den der Metaphosphorsäure. Die Magnesiumsalze beider Säuren haben nun auch die Eigenschaft, Kalk zu fällen. Injizieren wir nun z. B. Magnesiumoxalat, so wird wahrscheinlich auch im Organismus Kalk gefällt. Trotzdem bleibt jede Art von Oxalatvergiftung aus. Es bleibt nur die eine wahrscheinliche Erklärung übrig, daß die Kalziumentziehung und der Ersatz des Ca durch Na oder K das geschilderte Vergiftungsbild bedingt, während der Ersatz durch Mg dasselbe nicht hervorruft. Es ergibt sich somit, daß das Magnesium imstande

ist, das Kalzium im Organismus wenigstens teilweise funktionell zu ersetzen.

Alle diese Befunde dürften eine Stütze für die Annahme sein, daß die kalziumentziehenden Säuren tatsächlich durch Kalziumentziehung giftig wirken. Da wir auch das Kalzium als für die Temperaturregelung wichtig kennen gelernt haben, so dürfte auch die Temperatursteigerung durch die kalziumfällenden Säuren auf die Kalziumentziehung zurückzuführen sein.

Zusammenfassung und Besprechung der Ergebnisse.

1. Als typisches Beispiel einer Säure, deren Giftwirkung als Kalziumentziehung des Organismus gedeutet wird, gilt die Oxalsäure. Es wurden nun eine Reihe anderer Säuren bzw. Salze, deren kalziumfällende Eigenschaft in vitro bekannt ist, auch daraufhin untersucht, ob sich die Symptome ihrer Vergiftung mit denen der Oxalsäurevergiftung decken. Untersucht wurden zunächst die Na-Salze der Ortho-, Pyro- und Metaphosphorsäure, der Inositphosphorsäure (Phytinnatrium) und der Fluorwasserstoffsäure. Die in dieser Richtung angestellten Versuche ergaben, daß tatsächlich das Vergiftungsbild (Krämpfe, Paresen, Muskelschwirren, Platysmazuckungen, Diarrhöen) bei sämtlichen untersuchten Substanzen qualitativ vollkommen das gleiche ist; quantitative Unterschiede bestehen wohl und sind einerseits von der Art der Injektion des Giftes, vielleicht auch vom Grade der Schnelligkeit der Resorption und von der Dissoziation der gebildeten Kalksalze sowie von der Veränderung der Säuren im Stoffwechsel abhängig.

2. Vorversuche darüber, ob es sich bei diesem Vergiftungsbilde auch in vivo um Kalkfällung handelt, ergaben, daß es gelingt, sowohl auf der Höhe der Vergiftung durch Kalziumchloridinjektion die sicher dem Tode verfallenen Tiere zu retten und auch durch vorhergehende Injektion den Eintritt von Vergiftungserscheinungen zu verhindern.

3. Beim Warmblüter zeigte sich nach intravenöser Injektion Verlangsamung des Herzschlags, Sinken des Blutdrucks.

4. Ebenso übereinstimmend mit dem bekannten Bilde der Oxalatvergiftung war die Wirkung des Fluornatriums und aller der erwähnten Phosphate auf das Herz des Kaltblüters: Verlangsamung und dann Stillstand in Diastole.

5. Der nach der Methode von Magnus-Neukirch schreibende Kaninchendünndarm erfährt durch alle erwähnten kalzium-

fällenden Salze eine bedeutende Zunahme des Tonus sowie der Pendelbewegungen.

6. Nach intravenöser Injektion der Natriumsalze aller untersuchten kalziumfällenden Säuren erfolgte Temperatursteigerung, die mitunter einige Grade betrug.

7. Schließlich wurde auch die Beeinflussung der Blutgerinnung durch die kalziumfällenden Salze geprüft. Die Versuche ergaben, daß nicht nur, wie bekannt, die Oxalate, Fluoride und Zitrate die Gerinnung hemmen, sondern in noch viel stärkerem Maße die Phosphate, besonders das Pyro- und das Metaphosphat und das Phytat. Auch das Orthophosphat ist sogar dem Fluorid noch überlegen, steht dagegen dem Oxalat in seiner Wirkung nach. Der Grad der Gerinnungshemmung der kalziumfällenden Säuren geht nicht mit dem Grade ihres Kalkfällungsvermögens in vitro parallel, denn Pyro-, Meta- und Inositphosphat fällen aus verdünnten Lösungen Kalk nicht, wirken aber stark gerinnungshemmend, während beim Orthophosphat das Gegenteil der Fall ist. Wahrscheinlich ist sowohl bei der Gerinnugshemmung als auch für den Grad der Giftigkeit nicht die Bildung von Kalkniederschlägen, sondern die Entionisierung des Kalks im Organismus das Wesentliche (Sabbatani).

8. Metaphosphorsaures Natrium läßt sich mit Kalziumchlorid bis zu einem gewissen Grade mischen, ohne daß eine Fällung entsteht. Diese Lösung, welche also neben dem Metaphosphat auch Kalziumionen in Lösung hat, ist in allen Fällen, sowohl was die allgemeine Giftwirkung, als auch die auf die einzelnen Organe und die Temperatur anlangt, vollkommen ungiftig.

9. Magnesiumsalze bedingen ebenso wie die Kalziumsalze bei der Prüfung auf den isolierten Darm Herabsetzung des Tonus und der Pendelbewegungen setzen wie die Kalziumsalze die Temperatur wesentlich herab und sind imstande, wenn auch nicht so prompt wie die Kalziumsalze die durch kalziumfällende Salze gehemmte Gerinnbarkeit wenigstens teilweise wieder herzustellen. Es besteht also in allen diesen Fällen zwischen Kalzium und Magnesiumionen kein Antagonismus.

10. Kombiniert man Magnesiumsalze mit kalziumfällenden Salzen, so erfolgt ihre vollkommene Entgiftung. Diese ist besonders schön an den löslichen Magnesiumsalzen der Oxal- und Metaphosphorsäure zu demonstrieren. Diese Salze erwiesen sich im Gegensatz zu den Natriumsalzen als weitgehend ungiftig. Das allgemeine Vergiftungsbild der kalziumfällenden Säuren bleibt aus, ebenso die Wirkung auf die einzelnen Organe und die Blutgerinnbarkeit.

Nun haben aber diese Salze die Eigenschaft, in vitro Kalk zu fällen und es ist anzunehmen, daß dies auch im Organismus der Fall ist. Als Erklärung dafür, daß aber doch keine Giftwirkung eintritt, muß angenommen werden, daß das Magnesium imstande ist, das Kalzium wenigstens teilweise in seiner Funktion zu vertreten. Dies gilt sowohl für das gesamte Vergiftungsbild, als auch für die einzelnen Organvergiftungen und ebenso für die Wirkung auf die Temperatur und die Blutgerinnung.

Für die Erklärung der Oxalatwirkung bestehen zwei Anschauungen: 1. Giftwirkung durch Entziehung des lebenswichtigen Kalks (Kunkel, Löw, Friedenthal, H. H. Meyer, Januschke). 2. Wirkung des Oxalations (Gros). Für die erste der beiden Anschauungen sprach schon die Tatsache, daß sämtliche untersuchte kalziumfällende Säuren, trotz der so verschiedenartigen Anionen, vollkommen die gleichen Vergiftungserscheinungen hervorrufen.

Aus dem Meltzerschen Versuch (Erwecken eines durch Magnesium gelähmten Tieres durch Kalziuminjektion) wurde ein Antagonismus zwischen Kalzium- und Magnesiumionen abgeleitet. Die Wirkung der Magnesiumionen sollte durch Verdrängung der Kalziumionen zustande kommen. Da wir es auch bei der Giftwirkung der kalziumfällenden Säuren mit Kalziumionenverdrängung zu tun haben, wurde die Kombination von kalziumfällenden Salzen mit Magnesium geprüft

Die beiden Beispiele von löslichen Magnesiumsalzen kalziumfällender Säuren sind ein weiterer Beweis gegen die Annahme einer Anionwirkung kalziumfällender Salze; denn trotzdem das Oxalat- oder Phosphation injiziert wird, bleibt die Vergiftung aus, was nicht der Fall wäre, wenn sie durch das Ion als solches bedingt wäre. Die Giftwirkung ist eben die Kalziumentziehung, sie bleibt aus, wenn Kalzium oder Magnesium mitinjiziert wird.

Kalzium- und Magnesiumionen erwiesen sich in allen untersuchten Fällen gleichartig wirksam. Auch die peripher erregende Wirkung des Physostigmins (Muskelschwirren) wird durch Magnesium (Joseph) in gleicher Weise wie durch Kalzium (Loewi) aufgehoben[1]). Der einzige Fall von antagonistischem Verhalten der beiden Ionen ist somit nur bei der sogenannten Magnesiumnarkose gegeben. Daß aber dort tatsächlich ein Abhängigkeitsverhältnis der Magnesiumwirkung von der Menge der im Organismus anwesenden Ca-Ionen besteht, das beweist die Vertiefung der Magnesiumnarkose durch kalziumfällende Säuren.

---

1) Vgl. Starkenstein, Über die Magnesiumnarkose. Zentralbl. f. Physiologie, Nr. 2, 1914.

V.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Kopenhagen.

Untersuchungen über die Einwirkung des Coffeins auf die quergestreifte Muskulatur.

Von

Dr. med. **Knud J. A. Secher**,

Assistenten des Institutes.

(Mit 3 Figuren.)

Als der erste hat im Jahre 1852 Cogswell[1]) eine Muskelwirkung des Coffeins beobachtet; bei subkutaner Injektion rufte er eine Steifigkeit des Froschbeines hervor.

Die Coffeinarbeiten der folgenden Jahre beschäftigen sich hauptsächlich mit der Wirkung auf das Zentralnervensystem; erst im Jahre 1860 erscheint die nächste Beobachtung der Muskelwirkung, indem Voit[2]) an Fröschen nach großen Coffeindosen per os eine allgemeine Muskelsteifheit erzielte. Die Steifheit erklärte er durch eine durch Gefäßerweiterung hervorgerufene Transsudation von Flüssigkeit in die Muskeln.

Die erste größere Untersuchung über die Muskelwirkung des Coffeins wurde im Jahre 1869 von Johannsen[3]) veröffentlicht. Dieser fand bei Fröschen bei subkutaner Injektion zuerst Steifheit der Muskulatur auf der Injektionsstelle und dann des ganzen Tieres. Die Steifheit dauerte auch nach Curarisierung an. Er hat nie Krämpfe wahrgenommen. Johannsen hat mikroskopische Veränderungen der Muskelfasern nach Coffeinzusatz nachgewiesen.

---

1) The Lancet 1852.

2) Untersuchungen über den Einfluß des Kochsalzes, des Kaffees usw. München 1860.

3) Dissertation 1869.

Buchheim und Eisenmenger[1]) fanden eine gewisse Steifheit an der Injektionsstelle; sie erklären die durch das Coffein hervorgerufene Steifkeit durch Nervenwirksamkeit, »ein förmlicher Opisthotonus.«

In der bekannten Arbeit Schmiedebergs[2]) vom Jahre 1874 wird zum erstenmal erwähnt, daß ein Unterschied besteht in der Art der beiden Froscharten (R. esculenta und R. temporaria) dem Coffein gegenüber zu reagieren, indem man bei der erstgenannten Froschart vorzugsweise eine Einwirkung auf das Zentralnervensystem, bei der anderen dahingegen eine Muskelsteifheit findet. Schmiedeberg nimmt deswegen an, daß ein Unterschied zwischen der Muskelsubstanz der beiden Froscharten besteht, ein Unterschied von quantitativer Natur, und zwar so bedeutend, daß Coffeinmengen, die bei der einen Art die meisten Muskeln des Tieres steif machen würde, bei der anderen keine unmittelbar wahrnehmbaren Veränderungen der Muskulatur hervorrufen.

Filehne[3]) gelang es, durch große Coffeindosen bei R. esculenta eine Steifheit hervorzurufen, die auch nach Durchschneidung der Nerven anhielt. Er ist deshalb der Meinung, daß es sich hier nur um graduelle Unterschiede zwischen der Muskulatur der beiden Froscharten handelt. Filehne hat außerdem die übrigen dem Coffein nahestehenden Stoffe zur Untersuchung aufgenommen und stellt entsprechend ihrer abnehmenden Einwirkung auf die Muskulatur die folgende Reihe auf: Xanthin, Theobromin, Coffein.

Jacobj und Golowinski[4]) fanden bei R. temporaria nach Coffein eine starke Muskelsteifheit, bei R. esculenta hingegen, selbst nach großen Dosen, nur eine Andeutung einer solchen. Umgekehrt fanden sie das Nervensystem der R. esculenta am empfänglichsten. Während Schmiedeberg bei R. temporaria erst nach mehreren Tagen gelegentlich schwache tetanische Anfälle beobachtete, haben aber Jacobj und Golowinski sehr deutlichen, voll entwickelten reflektorischen Tetanus bald nach der Injektion beobachtet.

Jacobj und Golowinski haben in größerer Ausdehnung die Einwirkung des Coffeins auf die in isotonischer Flüssigkeit isolierten Muskelfasern mikroskopisch studiert. Diese Untersuchungen an isolierten Muskelfasern bekräftigten die Ergebnisse ihrer Injektionsversuche. Sie fanden nämlich, daß eine 20 mal so große Konzentration

1) Eckhards Beiträge Bd. 5, 1870, S. 112.
2) Dieses Archiv Bd. 2, 1874, S. 62.
3) Archiv f. Anat. u. Phys. 1886, S. 72.
4) Dieses Archiv 1908, Supplbd. S. 286.

erforderlich sei, um auf die Muskelfasern der R. esculenta als auf die der temporaria einzuwirken. Sie haben bei ähnlichen Versuchen auch gefunden, daß das Theobromin sowie auch das Theophyllin weniger wirksam sind, als das Coffein.

Wie aus dem oben Angeführten hervorgeht, wurden bei den besprochenen Untersuchungen teils Injektionsversuche an lebenden Tieren, teils Untersuchungen über die Einwirkung des Coffeins u. a. auf die isolierten Muskelfasern angestellt. Diese beiden Methoden habe auch ich bei meinen Versuchen angewandt, und sie sollen weiter unten besprochen werden. Die Methode, die für mich die Hauptmethode war, ist indessen die Perfusionsmethode, und die damit erzielten Resultate sollen zuerst besprochen werden.

Es wurde die Technik angewendet, die in der Literatur zuerst Kunkel[1]) und Hamel[2]) und später auch Läwen[3]) und Trendelenburg[4]) angegeben haben, zur Perfusion der unteren Extremitäten des Frosches, bei welcher die zur Perfusion verwendete Flüssigkeit durch die Aorta eingeführt und durch die Vena abdominalis wieder ausgeleitet wird. Diese Methode, die bisher vorzugsweise bei Versuchen über die Einwirkung von Pharmaka auf die Gefäße Verwendung gefunden hat, eignet sich vorzüglich für Versuche über die Einwirkung verschiedener Stoffe auf die quergestreifte Muskulatur, die weder histologisch noch physiologisch durch das Ödem der Extremitäten, das während der Versuche sich entwickelt, geschädigt wird, davon abgesehen, daß der ödematöse Muskel bei dem Aufzeichnen der weiter unten beschriebenen Ermüdungsreihen etwas schneller ermüdet, als der normale.

Die Perfusion wird mit der Flüssigkeit Lockes eingeleitet (die Flüssigkeit von Locke hat folgende Zusammensetzung: NaCl 0,6%, $NaHCO_3$ 0,02%, $CaCl_2$ 0,02%, KCl 0,02%, Dextrose 0,1%), und in allen Versuchen sind die zur Perfusion verwendeten Flüssigkeiten mit Sauerstoff gesättigt gewesen. Wenn die Perfusion eine Zeitlang angedauert hat, so daß die Perfusionsflüssigkeit klar ausfließt, wird die Lösung des zu untersuchenden Stoffes durch einen Gabelhahn zugeleitet.

Die Versuche mit Coffein sollen zuerst beschrieben werden. Als Stammlösung ist eine 1%ige Coffeinlösung mit einem Zusatz von 0,462 g NaCl für je 100 g H_2O angewandt, indem eine solche

1) Archiv f. d. ges. Phys. Bd. 36, 1885, S. 353.
2) Zeitschr. f. Biologie Bd. 25, 1889, S. 474.
3) Dieses Archiv Bd. 51, 1904, S. 415.
4) Ebenda Bd. 63, 1910, S. 161.

Lösung dieselben osmotische Konzentration hat wie eine 0,6 %ige NaCl-Lösung. Durch Verdünnung dieser Lösung mit der Flüssigkeit von Locke sind die verschiedenen Verdünnungsgrade der zur Perfusion verwendeten Flüssigkeit hergestellt worden. Um die jeder Konzentration entsprechende maximale Wirkung zu erreichen, ist es notwendig gewesen, ziemlich lange zu perfundieren — etwa 20 Minuten. Die bei verschiedener Perfusionszeit erzielten Resultate sind teils durch mikroskopische Untersuchungen, teils durch die später zu besprechende Aufzeichnung von Muskelkurven ergänzt worden.

Als Hauptmethode bei den mikroskopischen Untersuchungen der Muskeln ist die Untersuchung des zerzupften Präparates angewandt worden, mit Isolierung der Muskelfasern in Lockes Flüssigkeit, teils bei gewöhnlicher indirekter Beleuchtung, teils in polarisiertem Lichte.

Paraffinschnitte sind nur supplierend herangezogen worden, indem nämlich die zur Härtung und zum Einlegen der Präparate notwendigen Prozesse die durch das Coffein hervorgerufenen feineren Veränderungen verwischen.

Als Ergebnis der mittels der Perfusionsmethode ausgeführten Versuche ist vor allem hervorzuheben, daß bei dieser Methode kein Unterschied zwischen der Empfänglichkeit der R. tempararia und der R. esculenta dem Coffein gegenüber nachgewiesen werden konnte. Eine ganze Reihe von Versuchen mit verschiedenen Coffeinkonzentrationen haben gezeigt, daß kein Unterschied nachzuweisen war zwischen der Art, in welcher das Coffein bei den beiden Froscharten Zellenveränderungen hervorruft; eine und dieselbe Coffeinkonzentration wird bei beiden Froscharten histologische Veränderungen derselben Intensität hervorrufen.

Was nun die hervorgerufenen histologischen Veränderungen anbelangt, so hat schon Johannsen hervorgehoben, daß das erste, was man sieht, ein deutlicheres Hervortreten der Längsstreifung der Muskelfasern ist. Dies ist unzweifelhaft richtig. Die schwächste Konzentration der Perfusionsflüssigkeit, bei der ich nicht zu verkennende Veränderungen vorgefunden habe, ist 1—30000, d. h. bei Dosen, die außer Zweifel weit geringer sind, als die in Johannsens Versuch anwesende. Man findet hierbei eine deutlichere Längsstreifung als normal, und dieser Unterschied beruht darauf, daß innerhalb der Muskelfasern eine Parallelverschiebung der primitiven Fibrillen einander gegenüber stattfindet. Anstatt wie unter normalen Verhältnissen isotrope und anisotrope Schichten als über die Muskelfaser quer verlaufene, meistens leicht gebogene Bänder zu sehen, bemerkt man nun, daß der regelmäßige Bogen gebrochen ist, und daß statt

dieser eine Zickzacklinie entstanden ist. Mit allmählich sich steigernden Coffeinkonzentrationen wird die besprochene Veränderung immer ausgeprägter werden, die Verschiebungen immer stärker, und zuletzt wird die Kontinuität der Schichten ganz gebrochen werden, so daß ein isotropes Stück der Querstreifung an ein anisotropes angrenzen kann. Die Verschiebung kann auf jeden Fall ein ganzes Muskelfach einnehmen; ob sie je eine weitere Ausdehnung erreicht, konnte nicht nachgewiesen werden. Bei sehr starken Veränderungen kann man außerdem beobachten, daß in der Längsachse der Muskelfasern eine Drehung der einzelnen kleinen Teile der Querbänderschichten stattfindet.

Weiter wird man bemerken, daß das Sarkolemm nicht mehr wie eine glatte Hülse die Muskelfasern umgibt, sich aber in Falten legt. Diese Falten sind schon im Jahre 1867 von Gentilhomme (zit. nach Leblond)[1]) beobachtet und von ihm als charakteristische Coffeinwirkungen aufgefaßt worden. Johannsen, der dieselben ebenso beobachtete, gibt an, daß das Sarkolemm sich von seiner Unterlage loslöst und sich emporhebt. Im polarisierten Lichte sind diese Falten sehr deutlich wahrnehmbar, und zwar als dunkle Bänder, die mehr oder weniger große Teile des Umfanges der Muskelfasern einnehmen. Mitunter können die Falten mit kleineren Ausläufern versehen sein. Nach der Einwirkung von sehr schwachen Coffeinkonzentrationen (1 : 20000—1 : 25000) sind die besprochenen Veränderungen so wenig ausgeprägt, daß sie nur vermittels des polarisierten Lichtes wahrnehmbar sind; mit steigender Konzentration werden aber die Falten immer deutlicher, und bei starken Konzentrationen (z. B. 1 : 4000 oder 1 : 3000) können sie in dem polarisierten Lichte die Querstreifung fast verdecken. Es ist möglich, daß diese Faltenbildung auf der beschriebenen Parallelverschiebung der primitiven Muskelfibrillen beruht, es muß aber doch hervorgehoben werden, daß die Falten auch bei sehr moderater Parallelverschiebung sehr stark vorhanden sein können, und daß sie deswegen wohl kaum allein auf Grund dieser Verschiebung zu erklären sind.

Je nach Steigerung der Coffeinkonzentration werden die genannten Veränderungen allmählich an Intensität zunehmen, ohne daß jedoch eine Verkürzung des Muskels eintritt. Erst bei Coffeinkonzentrationen von mehr als 1 : 2000 beobachtet man eine Verkürzung und Hartwerden des Muskels, was mit dem Auftreten beginnender Destruktionsveränderungen der Muskelfasern zusammenfällt; diese Verände-

1) Thèse Paris 1883. Étude physiologique et thérapeutique de la Caféine.

rungen manifestieren sich durch das Auftreten von kleinen Körnern, die sich zu größeren amorphen Klumpen zusammenballen und durch ein mit steigender Coffeinkonzentration stetig zunehmendes Verwischen der Querstreifung der Muskeln, die zuletzt ganz verschwindet. Johannsen hat gesagt, daß das Verschwinden der Querstreifung eine der ersten wahrnehmbaren Erscheinungen der Coffeinwirkung darstellt. Dies ist indessen nicht richtig, und es wäre auch schwer verständlich, von der Tatsache ausgehend, daß die betreffenden Muskelfasern trotz der großen histologischen Veränderungen ihre Kontraktionsfähigkeit bis kurz vor ihrer vollständigen Destruktion bewahren.

In Cuschnys »Text-book« findet sich eine Abbildung einer durch das Coffein beeinflußten Muskelfaser; man sieht dortselbst dunkle, mehr oder weniger unregelmäßige Querstreifen, die augenscheinlich den oben beschriebenen Sarkolemmfalten entsprechen. Von den Bildern der vollständig destruierten Muskelfasern abgesehen, ist die hier besprochene Abbildung die einzige, die in der Literatur zu finden war.

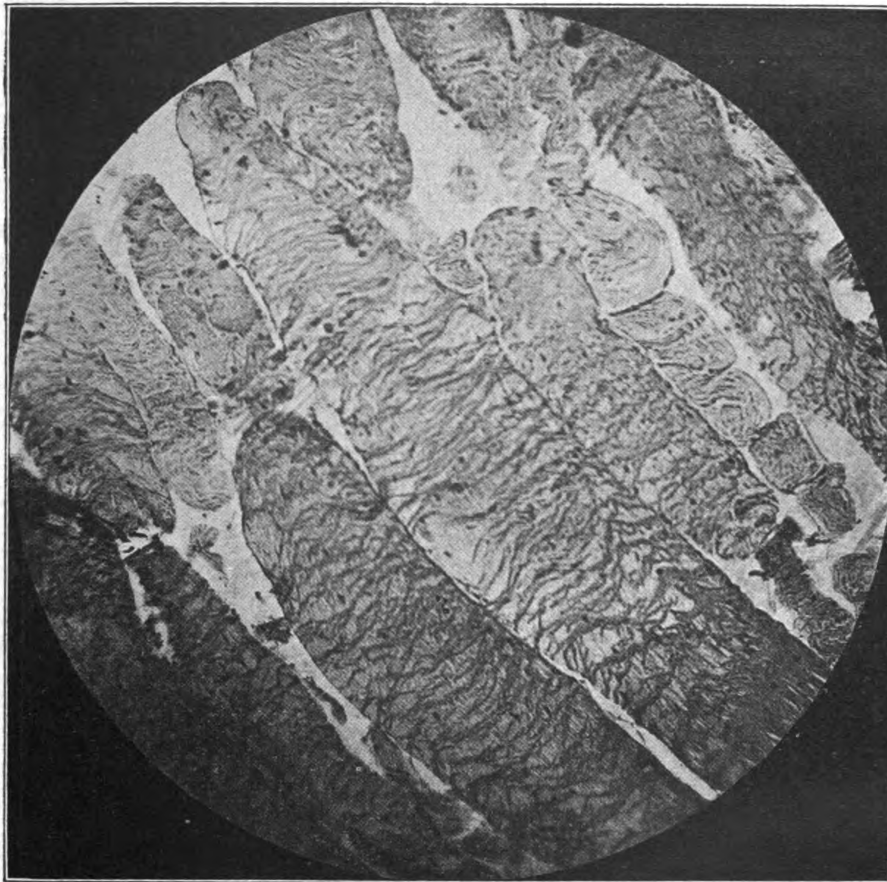
In den Paraffinpräparaten sieht man die Sarkolemmfalten als schmälere oder breitere, über die Muskelfaser quer verlaufende Bänder, oder als solche, die sich vom Rande der Muskelfaser nur ein Stück über dieselbe hinein erstrecken.

Wie oben angeführt, ist bei der Perfusionsmethode die niedrigste Grenze der Coffeinwirkung bei einer Konzentration von 1 : 30000 gefunden. Die stärkste Konzentration, bei der die Perfusion durchzuführen ist, ist eine solche von 1 : 1000; es entwickelt sich nämlich schon bei einer solchen Konzentration eine so bedeutende Verschrumpfung der Muskeln, daß die Passage der Perfusionsflüssigkeit schwer gemacht wird. Um die Wirkung noch stärkerer Konzentrationen zu studieren, muß man Injektion an lebenden Tieren mit nachfolgenden Untersuchungen im Zupfpräparate der Muskelfaser vornehmen.

Es muß hervorgehoben werden, daß bei Coffeinkonzentrationen von 1 : 10000 die histologischen Veränderungen noch ziemlich moderat sind; von hier an nehmen dieselben mit steigender Konzentration stark an Intensität zu, und beispielsweise besteht ein bedeutender Unterschied zwischen den Wirkungen von 1 : 4000 und 1 : 3000; dies ist von großer Bedeutung zum Verständnis der Verhältnisse bei den Injektionsversuchen.

Obwohl das Coffein ziemlich leicht löslich ist, wurde doch von mehreren Forschern das benzoesaure und salizylsaure Doppelsalz zu den Coffeinuntersuchungen verwendet. Während dies, was das Coffein

betrifft, nicht notwendig ist, stellt sich die Sache anders, wenn vom Xanthin und Theobromin die Rede ist, welche Stoffe in bzw. 14600 bzw. 1600 Teilen Wasser löslich sind. Was diese Stoffe anbelangt, lassen sich Versuche über die reinen Stoffe nur mittels der Perfusionsmethode anstellen, weil hier die Verdünnungsgrade so groß sind.



Figur 1.
Muskel nach Perfusion mit Theobromin 1 : 5000 (etwa $^{75}/_{1}$).

Es sind dann mit dem Xanthin und Theobromin Perfusionsversuche in derselben Art und Weise wie mit dem Coffein ausgeführt worden. Die Resultate dieser Versuche zeigten, daß das Xanthin in den quergestreiften Muskeln genau dieselben Veränderungen wie das Coffein, nur in noch stärkerem Grade, hervorruft. Während ich für das Coffein als die niedrigste wirksamste Konzentration eine solche von 1 : 30000 feststellte, liegt dieselbe für das Xanthin bei 1 : 50000.

Die stärkste Xanthinkonzentration, die angewandt worden ist, war eine solche von 1 : 15000; eine Xanthinlösung von der angeführten Konzentration ruft bedeutend stärkere Zellenveränderungen hervor, als eine gleich starke Coffeinlösung. Auch die Versuche mit dem Theobromin haben ergeben, daß dieser Stoff wirksamer als das Coffein ist, und daß es dieselben Muskelveränderungen wie dieses hervorruft. Nach unten zu liegt auch hier die Grenze bei 1 : 50000; nach



Figur 2.
Tiefe Schicht des Musculus rectus abdominis nach Injektion von 1 % Coffein in den Bauchlymphsack (etwa $^{75}/_{1}$).

oben zu findet man, daß eine Konzentration von 1 : 3000 gewaltige Veränderungen mit beginnender Destruktion hervorruft.

Außer diesen beiden Stoffen sind noch die folgenden untersucht worden: Harnsäure, die mittels des primären Natriumkarbonates zur Lösung gebracht wurde. Es ergab sich, daß der Stoff keine Einwirkung auf die Muskelfasern hat. In einer Arbeit von 1901 hat

Schmiedeberg[1]) dasselbe gefunden. Das Theophyllin verhält sich ganz wie das Coffein. Die niedrigste Grenze der wirksamen Konzentrationen findet sich auch hier bei 1 : 30000.

Das Resultat aller dieser Versuche war also dasjenige, daß das Xanthin in den quergestreiften Muskeln des Frosches gewisse histologische Veränderungen hervorruft, und daß dieselben Veränderungen auch von Theobromin, Coffein und Theophyllin hervorgerufen werden. Was das Xanthin und Theobromin anbelangt, war die schwächere Konzentration, bei der Veränderungen überhaupt hervorgerufen werden, 1—50000, während dieselbe für das Coffein und Theophyllin bei 1—30000 liegt. Um eine Vorstellung über die relative molekuläre Stärke der verschiedenen Stoffe zu erhalten, wurden die genannten Konzentrationen in Normallösungen umgerechnet; bei der Ausrechnung ist berücksichtigt worden, daß das Theophyllin mit einem Molekül Kristallwasser kristallisiert und das von mir verwendete Coffein 5% Wasser innehielt, während die zwei anderen genannten Stoffe wasserfrei waren. Es ergeben sich die folgenden Zahlen:

Theophyllin	1/30000	0,000168	normal
Coffein . . .	1/30000	0,000160	»
Xanthin . .	1/50000	0,000132	»
Theobromin	1/50000	0,000111	».

Ich habe also gefunden, daß das Molekül des Theobromins am stärksten auf die Muskeln einwirkt; hierauf kommen der Reihe nach das Xanthin, das Coffein und endlich das Theophyllin.

In bezug auf das Hypoxanthin kann ich die Ergebnisse Filehnes bestätigen. Ich habe mit dem Präparat Hypoxanthinum hydrochloricum (Merck) gearbeitet, dessen Wirkung teils durch Zusatz des Stoffes zu den isolierten Muskelfasern, teils durch Einspritzung am lebenden Tiere untersucht wurde. Bei keiner von diesen beiden Methoden wurde irgendeine Einwirkung auf die Muskelfasern gefunden; dahingegen wurde in Übereinstimmung mit Filehne eine Einwirkung auf dieselben festgestellt, wenn man sie wenigstens 24 Stunden nach der Injektion untersucht.

Wenn auch von den früheren Beobachtern einige einzelne die durch das Coffein beeinflußten Muskelfasern mikroskopisch untersucht haben, so sind doch Jacobj und Golowinski die ersten, welche die Einwirkung des Coffeins auf die isolierten Muskelfasern systematisch

1) Berichte d. deutsch. chem. Ges. 2. Bd. 1901, S. 2550.

untersucht haben. Diese beiden Autoren haben die Anschauung Schmiedebergs über den Unterschied zwischen der Empfänglichkeit der Muskeln der beiden Froscharten dem Coffein gegenüber bestätigt.

Man darf während des Arbeitens mit den isolierten Muskelfasern nie vergessen, was für einen großen Eingriff die Isolierung eigentlich für die Muskelfasern darstellt. Jacobj und Golowinski haben die auch früher gekannte schädliche Einwirkung klargelegt, die die isotonischen Flüssigkeiten auf Muskelfasern mit lädiertem Sarkolemm ausüben. Die durch solche Einwirkungen hervorgerufenen Veränderungen dürfen natürlich nicht mit der Coffeinwirkung verwechselt werden.

Bei meinen Untersuchungen nach dieser Methode gelang es mir in den Muskelfasern dieselben histologischen Veränderungen, und zwar mit gleich schwachen Konzentrationen wie mit der Perfusionsmethode hervorzurufen. Während man aber bei dieser letzten Methode Veränderungen in allen Fasern eines Muskels finden wird, darf man nicht erwarten, daß dasselbe der Fall sein wird, wenn man isolierte Muskelfasern der Einwirkung einer Coffeinlösung aussetzt. Wenn man auch die Isolation so schonend wie nur möglich bewerkstelligt, wird man in manchen Präparaten doch keine Veränderung vorfinden; eine solche wird sich nämlich erst in einer Muskelfaser kundgeben, die den Eingriff hat überleben können.

Ebensowenig wie mit der Perfussionsmethode gelang es mir mit dieser Methode irgendeinen Unterschied nachzuweisen zwischen der Intensität, mit welcher das Coffein die quergestreifte Muskulatur der R. temporaria und R. esculenta beeinflußt. Bei Versuchen nach dieser Methode mit Theobromin und Theophyllin, kam ich auch hier zu dem Resultate, daß Theobromin stärker wirkt als Coffein, dessen Wirkung der des Theophyllins gleichzustellen ist. Wie erwähnt, haben ja Jacobj und Golowinski auch mit dieser Methode gearbeitet; sie haben aber ganz andere Resultate erzielt, indem sie gefunden haben, daß das Theobromin schwächer wirkt als Coffein, aber weit stärker als Theophyllin. Die niedrigsten Konzentrationen, bei welchen sie Veränderungen vorgefunden haben, sind die folgenden:

Coffeinum-natr. salicylicum

R. temporaria	Durchschnittszahl	1 : 1750
R. esculenta	»	1 : 125

Theobrominum-natr. saliscylicum

R. temporaria	Durchschnittszahl	1 : 750
R. esculenta	»	1 : 87

Theophyllinum-natr. saliscylicum

R. temporaria	Durchschnittszahl	1 : 300
R. esculenta	»	1 : 37

Untersucht man nun, auf welche histologischen Veränderungen Jacobj und Golowinski ihr Urteil darüber basieren, ob man eine Einwirkung vor sich hat oder nicht, dann zeigt es sich, daß es solche Veränderungen wie das Auftreten feiner Körner im Protoplasma sind, Veränderungen, die man auch bekommt bei Perfusion mit starken Lösungen, wie z. B. Coffein 1 : 2000 oder mehr. Die Perfusion mit stärkerer Coffeinlösungen als 1 : 1000 gelingt wegen Einschrumpfungen der Muskeln nicht; aber schon bei dieser Konzentration macht sich die Körnung sehr stark geltend. Werden Muskelfibrillen in noch stärkere Lösungen gebracht, sieht man, wie die Körnung des Protoplasmas immer ausgesprochener wird, bis endlich der Inhalt des Sarkolemms nur aus zusammenfließenden, amorphen Massen besteht und die Muskelfasern verzerrt und verschrumpft sind. Es ist die beginnende Destruktion, die Jacobj und Golowinski hier als die von diesen Stoffen hervorgerufene charakteristische Zellenveränderung betrachten, wohingegen sie nicht die feinen Veränderungen wahrnahmen, die ich bei der Perfusionsmethode und mittels Einwirkung auf isolierte Muskelfasern gefunden habe. Dreser[1]) hat in einer Arbeit über die diuretische Wirkung der Xanthinderivate einige Versuche mit isolierten Muskelfasern ausgeführt und hat dabei gefunden, daß die muskeldestruierende Fähigkeit des Coffeins der des Theophyllins gleich zu stellen ist, — also dasselbe Resultat wie das meinige; aber auch er hat ausschließlich mit starken Lösungen (bis 1 : 4000) gearbeitet.

Der durch das Coffein destruierte Muskel ist hart, und wenn frühere Autoren diese Wirkung haben erklären wollen, haben sie ihre Zuflucht zu einem Vergleiche mit der Totenstarre genommen. Untersuchungen (Fleischer[2]), Winterstein[3])) haben aber nachgewiesen, daß die Totenstarre zum Teil auf Sauerstoffmangel in den Muskeln beruht. Es soll ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht werden, daß das Coffein bei Gaben, die sehr starke histologische Veränderungen

1) Archiv f. d. ges. Phys. Bd. 102, 1904, S. 1.

2) Journal of Phys. Bd. 28, S. 354.

3) Archiv f. d. ges. Phys. Bd. 120, 1907, S. 225.

hervorrufen, keine Härte verursacht. Erst wenn Destruktionserscheinungen eintreten (die Grenze liegt etwa bei 1 : 2000), wird der Muskel hart werden. Wenn man sich der Grenze der beginnenden Destruktion nähert, wird man bei der Verarbeitung der Zupfpräparate eine gewisse Starre der Muskelfasern bemerken; sonst sind aber diese Muskeln ganz weich.

Worauf sich die Einwirkung des Coffeins auf die quergestreifte Muskulatur eigentlich gründet, ist noch immer unbekannt; so viel kann man aber sicher sagen, daß sie auf der Bildung einer Verbindung des Coffein und der Muskelsubstanz beruht, eine Wirkung, die in ihrer schwächsten Form eine Verschiebung der primitiven Fibrillen, die Bildung von Sarkolemmfalten usw. bedingt, um sich bis zur vollständigen Destruktion des Muskeln zu steigern.

Wenn man hiervon ausgeht, wird man in den histologischen Veränderungen — wofern es sich um keine vollständige Destruktion handelt — eine gewisse Anleitung zur Beurteilung dessen haben, wie schnell sich die genannte Verbindung bildet und welche Stabilität sie besitzt. Beginnt man die Perfusion mit einer Coffeinlösung und konstatiert, daß sich das typische histologische Bild der Coffeinvergiftung entwickelt hat, und wird hiernach die Perfusion mit Lockescher Flüssigkeit fortgesetzt, so wird sich ergeben, daß das Coffeinbild wieder verschwindet, und daß die Muskelfasern zum normalen Aussehen zurückkehren. Das heißt mit anderen Worten, daß die entstandene Coffeinverbindung wieder zurückgegangen ist. Es ist schwer, in dieser Weise einen Eindruck davon zu erhalten, wie schnell der Prozeß verläuft: einen solchen bekommt man am leichtesten, wenn man gleichzeitig die Muskelkurve, wie es weiter unten besprochen werden soll, registriert. Man wird bei dieser Methode zum Beispiel finden, daß man einen Muskel, um die einer Coffeinkonzentration von 1—3000 entsprechende Zuckungskurve zur völligen Entwicklung zu bringen, etwa 20 Minuten perfundieren muß, während bei einer nachfolgenden Perfusion mit Lockes Flüssigkeit die Kurvenform etwa in $^1/_4$—$^1/_3$ Minute zur Norm zurückkehrt. Das heißt aber nicht, daß in dieser kurzen Zeit das ganze Coffein ausgewaschen worden ist, indem es eine ziemlich starke Coffeinkonzentration erfordert, um überhaupt die Muskelkurve zu verändern; es beweist aber, daß die Coffeinwirkung sehr schnell zurückgehen kann; um die letzten Spuren der histologischen Veränderungen im Muskel fortzuschaffen, muß man 2—3 Minuten perfundieren, vorausgesetzt, daß die Perfusion gut vor sich geht, was aber nach diesen langdauernden Perfusionen nicht immer der Fall ist. Wenn die Perfusion lang-

sam verläuft, muß also die Ausspülung etwas länger als die angeführten 2—3 Minuten fortgesetzt werden, je nach der Schnelligkeit der Perfusion im einzelnen Falle.

Die entstandene Verbindung des Coffeins mit der Muskelsubstanz ist also eine reversible, und dasselbe ist auch der Fall mit den entsprechenden Verbinduugen des Xanthins, Theobromins und Theophyllins, und es geht auch bei diesen Stoffen die Ausspülung ebenso schnell vonstatten.

Während wir bei den leichteren Graden der Vergiftung in den zurücktretenden histologischen Veränderungen ein Kriterium dafür haben, ob der Prozeß zurückgegangen ist, so steht die Sache anders, wenn von der vollständig destruierten Muskelfaser die Rede ist. Es muß aber angenommen werden, daß auch hier der chemische Prozeß zurückgeht, und zwar weil der destruierte Muskel unmittelbar nach der Applikation des Coffeins starr wird, während aber diese Starrheit wieder — im Laufe von 1—2 Stunden — ganz verschwindet, was sicher als Beweis dafür aufgefaßt werden darf, daß der Prozeß zurückgeht. Das weitere Schicksal der destruierten Muskeln soll weiter unten bei der Beschreibung der Injektionsversuche näher besprochen werden.

Die Veränderungen, welche das Coffein in den Muskelfasern hervorruft: die Verschiebung der primitiven Muskelfibrillen und die Bildung von Sarkolemmfalten, haben ihr Vorbild in Veränderungen, die schon in der normalen Muskelfaser vorkommen. So hat neulich Hürthle[1]) derartige Parallelverschiebungen in kontrahierten Hydrophilus piceus-Muskel beschrieben. Auch über Sarkolemmfalten liegen neuere Untersuchungen vor (Ponomarena)[2]). Diese Veränderungen aber erreichen natürlich nur ganz schwache Grade.

Es zeigt sich indessen, daß man aber auch mittels anderer Stoffe als das Xanthin und dessen Derivate die beschriebenen Veränderungen hervorrufen kann. Rossi[3]) hat die Beeinflussung der Muskulatur durch verschiedene Stoffe untersucht, und da seine Kurven genau meinen Coffeinkurven entsprachen, so habe ich nachgeforscht, ob wohl dieselben histologischen Veränderungen zugrunde liegen sollten. Bei einigen von seinen Versuchen hat Rossi eine Technik angewandt, die der von mir angewandten sehr nahe liegt, indem er in die Aorta des Frosches eine Kanüle hingelegt hat, um eine Flüssigkeit durch des Tieres hintere Gliedmaßen zu leiten.

---

1) Arch. f. d. ges. Phys. Bd. 126, 1909, S. 1.
2) Archiv f. d. ges. Phys. Bd. 178, 1910, S. 141.
3) Zeitschr. f. Biologie Bd. 54, 1910, S. 299.

Versuche mit einigen von den von Rossi angewandten Stoffen zeigen, daß man wirklich imstande ist mittels dieser dieselben Muskelveränderungen hervorzurufen wie mit dem Coffein. Perfundiert man z. B. mit einer Chloroformlösung von 1 : 1000, so wird man dieselbe Verschiebung der primitiven Muskelfibrillen und dieselben Sarkolemmfalten wie mit dem Coffein erzielen. Ferner zeigte es sich, daß auch die Chloroformveränderungen zurückgehen können, wofern keine Destruktion des Muskels vorliegt. Ganz dieselben Resultate können bei Verwendung von hypertonischen Salzlösungen erzielt werden; so z. B. mit $^1/_4$—$^1/_5$ normaler NaCl-Lösung; wohingegen eine $^1/_{10}$ normaler NaCl-Lösung keine Wirkung ergab. Mit sich steigernden Konzentrationen der Salzlösungen und sich steigerndem Grade der histologischen Veränderungen trat Starre der Muskeln ein. Man muß deswegen wahrsam damit sein, sich eine Vorstellung von der Bedeutung eines Stoffes für die Muskelstarre zu bilden, wofern man nicht mit isotonischen Lösungen arbeitet.

Übrigens sind die von Rossi angewandten Stoffe (Chloroform, Äther usw.) nicht alle durchgeprüft worden, weil es mir nur darauf ankam zu untersuchen, ob die vom Xanthin und dessen Derivaten hervorgerufenen histologischen Veränderungen für die genannten Stoffe spezifisch sind oder nicht. Es hat sich also gezeigt, daß dies nicht der Fall ist, indem man auch mittelst Chloroform usw. dieselben Parallelverschiebungen von den primitiven Muskelfibrillen, dieselben Sarkolemmfalten, und bei starker Konzentration dieselben Destruktionserscheinungen sowie auch Starre der Muskeln ganz so wie mit dem Xanthin und dessen Derivaten hervorrufen konnte.

Injektionsversuche.

Die Untersuchungen über die Muskelwirkung des Koffeins sind bisher zum größten Teil mittels Injektionsversuchen unternommen worden. Da man aber hierbei starken Einwirkungen auf das Nervensystem nicht entgeht, sind die Resultate schwierig zu beurteilen, und es ist verständlich, daß frühere Untersucher so verschiedene Resultate erzielt haben.

Ich möchte hier auf zwei Umstände aufmerksam machen, die wir bei den Perfusionsversuchen kennen gelernt haben und die von größtem Belang sind, um die Injektionsversuche richtig zu beurteilen, nämlich erstens, daß nur ein Muskel, der hervortretende Destruktionserscheinungen zeigt, hart ist, wohingegen coffeinbeeinflußte Muskeln sonst weich sind, und zweitens, daß man mikroskopisch

die Muskelwirkung selbst bei sehr niedrigen Coffeinkonzentrationen feststellen kann.

Bei meinen Injektionsversuchen sind mit Rücksicht auf das große Gewicht der Ovarien ausschließlich männliche Tiere verwendet worden, und die Injektion ist durch den Boden der Mundhöhle in den Bauchlymphsack vorgenommen worden. Die Dosis ist pro Gramm des Tiergewichts berechnet.

Injiziert man z. B. einer R. temporaria 0,25 mg Coffein pro Gramm des Tieres, wird man folgendes Bild zu sehen bekommen: unmittelbar nach der Injektion fängt das Tier an sich zusammenzubeugen, und die Bauchmuskeln werden sich hart und steif anfühlen. Wenige Minuten nach der Injektion wird dann das ganze Tier steif werden, es sitzt ganz still, bewegt sich nach der Einwirkung irgendeines Reizes langsam, watschelnd, mit dem Körper von der Unterlage emporgehoben. Die Steifheit nimmt noch immer etwas zu, am schnellsten in den vorderen Gliedmaßen. Nach 10—15 Minuten zeigen sich die Reflexe erhöht: das Tier zappelt bei jeder Reizung mit den Gliedmaßen. Nach Verlauf von 20—30—40 Minuten läßt sich Tetanus hervorrufen. Läßt man das Tier in Ruhe, sitzt es ganz still, bläht sich auf und bewegt sich überhaupt nur äußerst selten und watschelnd von der Stelle. Man erhält den Eindruck, als ob das Tier instinktmäßig Bewegungen vermeide, um keinen Tetanus hervorzurufen.

Läßt man nun das Tier am Leben, sieht man, wie die Steifheit allmählich wieder zurückgeht; es wird immer schwieriger Tetanus hervorzurufen, und nach Verlauf von 2—3 Stunden wird der Frosch recht natürlich, aber es dauern doch immer eine gewisse Steifheit und erhöhte Reflexe an. Am nächsten Tage wird die Steifheit ganz verschwunden sein, während die Reflexe noch immer erhöht gefunden werden, was noch mehrere Tage anhält.

Verwendet man kleinere Dosen, wird natürlich der Verlauf der Vergiftung entsprechend kürzer werden, sowie die Symptome auch weniger hervortreten werden. Die kleinste Dosis, mit welcher ich Tetanus habe hervorrufen können, war 0,20 mg pro Gramm Tier. Bei noch kleineren Dosen bildet sich nur eine schwache universale Steifheit aus, und es treten weiter erhöhte Reflexe und die unten besprochene, lokale Muskelstarre an der Injektionsstelle ein. Wird jetzt mit derselben Dosis derselbe Versuch mit einer R. esculenta unternommen, sieht man die Vergiftung in einer Art und Weise verlaufen, die nicht sehr stark von der beschriebenen abweicht. Man wird das Tier sich zusammenbeugen und allmählich steif werden sehen, es

besteht aber der Unterschied zwischen den beiden Froscharten, daß sich der Tetanus viel leichter einstellt bei der R. esculenta als bei der R. temporaria und bei der erstgenannten mit weit stärkerer Intensität; auch läßt er sich bei der R. esculenta durch viel längere Zeit als bei der R. temporaria hervorrufen. Die erhöhte Reflexirritabilität dauert auch bei der R. esculenta am längsten an.

Es ist hervorzuheben, daß bei einer und derselben Dosis die Vergiftungsbilder ein wenig variieren können, was wahrscheinlich darauf beruht, ob eine größere oder kleinere Coffeinmenge an der Injektionsstelle gebunden wird. Das Vergiftungsbild, das ich beobachtet habe, stimmt in vielen Beziehungen mit denen, die in der Literatur vorliegen, sehr gut überein, so mit der Beschreibung von Johannsen und besonders mit der von Buchheim und Eisenmenger. Diese Autoren heben in Übereinstimmung mit meinen Resultaten hervor, daß sich die Coffeinwirkung sehr schnell einstellt. Dies ist nicht vereinbar mit den Versuchen von Jacobj und Golowinski, die bei einer Dosis von 0,5 mg Coffeinum-natr. salicylic. pro Gramm R. esculenta erst nach 180—300 Minuten eine vorübergehende Andeutung einer Muskelstarre feststellten und bei einer Dosis von 0,25 mg pro Tier erst erst nach 24 Stunden eine geringe Muskelsteifheit bemerkten.

Indem wir nun zur genaueren Untersuchung der durch die Einwirkung des Coffeins hervorgerufene Muskelsteifheit übergehen, soll zuerst untersucht werden, welche Anleitung eine mikroskopische Untersuchung der Muskeln geben kann.

Wird ein Frosch, gleichgültig welcher Art, getötet, nachdem sich die Muskelsteifheit nach der obengenannten Dosis von 0,25 mg Coffein pro Gramm Tier, in den Bauchlymphsack eingespritzt, völlig entwickelt hat, so wird man sofort bemerken, daß die gesamte Muskulatur des Tieres mit Ausnahme der Bauchmuskeln gleich nach dem Eintreten des Todes erschlafft. Die Bauchmuskeln, über welchen das Coffeindepot lag, werden aber weißlich, runzelig und hart befunden. Alle anderen Muskeln sind weich und von natürlichem Aussehen. Die mikroskopische Untersuchung zeigt, daß die obersten Schichten der Bauchmuskeln völlig destruiert sind, wie man es von Muskeln kennt, die in starke Coffeinlösungen gebracht wurden; tiefer in den Muskeln werden die Veränderungen allmählich an Intensität abnehmen, und handelt es sich um große Muskeln, kann man die tiefsten Schichten fast ganz natürlich finden. Diese Veränderungen finden sich nur an der Injektionsstelle selbst. Die mikroskopische Untersuchung der übrigen, der Palpation weich er-

scheinenden Muskeln zeigt, daß sich in diesen nur ganz feine Veränderungen vorfinden, wie sie schon von den Perfusionsversuchen mit schwachen Coffeinlösungen her bekannt sind.

Um die Ursache für die bei der angeführten Coffeindosis entstehende Steifheit der Muskeln zu ergründen, die nicht in direkte Berührung mit dem Coffein gekommen sind, habe ich eine Reihe von Versuchen bei Ausschließung des Coffeins von einzelnen Extremitäten und mit Unterbrechung der Nervenwirksamkeit ausgeführt.

Unterbindet man die eine Arteria iliaca und injiziert hierauf Coffein (in derselben Dosis der oben angeführten Versuche: 0,25 mg Coffein pro Gramm Tier) in einen Lymphsack außerhalb der betreffenden Extremität, so zeigt sich, daß das Vergiftungsbild sich auf beiden Seiten ganz gleich ausbildet: daß die Unterextremität, die ohne Blutzufuhr bleibt, eine ebenso deutliche Steifheit wie die anderen erreicht. Durchschneidet man vor der Coffeininjektion den Plexus lumbalis auf der einen Seite, so wird die betreffende Unterextremität während des ganzen Versuches schlaff bleiben. Solche Nervendurchschneidungen sind schon im Jahre 1871 von Haase[1]), und zwar mit demselben Resultat, ausgeführt worden, und Aubert[2]) hat den ganzen Unterleib des Tieres, mit Ausnahme der Nerven der unteren Gliedmaßen, unterbunden und hierbei nach Coffeininjektion eine Steifheit der Hinterbeine erzielt.

Diese Versuche haben also gezeigt, daß das Coffein allein auf Grund einer Einwirkung auf die Nerven eine Steifheit der Muskeln hervorrufen kann, ohne auf die Muskulatur selbst einzuwirken, und in dieser Beziehung liegen die Verhältnisse ganz gleich bei den beiden Froscharten. Durch Lähmung der motorischen Nervenenden mittels des Kurare und durch allgemeine Narkose habe ich Resultate erzielt, die mit den genannten Versuchen ganz übereinstimmen.

Zwei Beispiele von den Kurareversuchen sollen angeführt werden:

Versuch 6. XII. 1912. R. esculenta. 76 g.

12,35 Uhr. Injektion von 0,022 mg Curarin in den Rückensack.

1,30 Uhr. Curarinwirkung vollständig; es restiert nur noch eine ganz geringe Beweglichkeit der Halsmuskulatur. Es wird nun 0,25 mg Coffein pro Gramm Tier in den Bauchlymphsack injiziert. Unmittelbar nachher stellt sich eine starke Kontraktion der Bauchmuskulatur ein, mit starker Rückenkrümmung. Das Tier im übrigen schlaff.

2,25 Uhr. Geringe Bewegung, weshalb 0,01 mg Curarin verabreicht wird. Bauchmuskeln unverändert. Tier im übrigen schlaff.

1) Dissertation 1871. Rostock, Untersuchungen üb. die Wirkung d. Coffeins.

2) Archiv f. d. ges. Phys. Bd. 5, 1872, S. 589.

9,00 Uhr. Das Tier noch immer schlaff. Die Steifheit der Bauchmuskeln im Abnehmen.

7. XII. 1912. Die Steifheit der Bauchmuskeln verschwunden; Reflexerregbarkeit deutlich erhöht. Das Tier noch immer schläfrig, unbeweglich.

Der Versuch beweist also, daß es mittels des Kurare gelingt, jede Muskelsteifheit, die lokale Wirkung an der Injektionsstelle ausgenommen, fernzuhalten.

Versuch 13. XII. 1912. R. temperaria. 73 g.

1,00 Uhr. Injektion von 0,20 mg Coffein pro Gramm Tier in den Bauchlymphsack. Die lokale Wirkung stellt sich gleich ein.

1,05 Uhr. Das Tier fängt an steif und unbeholfen zu werden.

1,15 Uhr. Deutlicher Tetanus.

1,30 Uhr. Das Tier noch immer steif, holzartig. Tetanus leicht hervorzurufen. Injektion von 0,012 mg Curarin.

2,15 Uhr. Die allgemeine Muskelsteifheit verschwunden; nur die Bauchmuskeln und rechtes Vorderbein steif.

2,30 Uhr. Kurarewirkung im Rückgang.

3,30 Uhr. Das Tier fängt an wieder steif zu werden. Linkes Vorderbein jetzt gleich steif wie das rechte. Der Zustand erhielt sich nahezu unverändert bis 7,30 Uhr; es wurde dann das Tier getötet, und die mikroskopische Untersuchung zeigte starke Coffeindestruktion der Bauchmuskeln, des Musculus pectoralis major und der Muskeln am rechten Oberarm.

Die bei diesem Versuche verwendete Curarindosis war so berechnet, daß das Tier eben für kurze Zeit gelähmt wurde und dann die Coffeinwirkung wieder hervortrat, wodurch also die Schwingungen zwischen Steifheit, Schlaffheit und zurückkehrender Steifheit der Muskeln entstehen.

Dieselben Resultate wie die Kurareversuche ergaben auch die Narkoseversuche. Die Narkose wurde mittels Chloroform oder Äther bewerkstelligt, oder, was noch leichter ist, dadurch, daß man die Tiere in 5%ige Urethanlösung brachte; in all diesen Fällen schwand jede Muskelsteifheit, mit Ausnahme der an der Injektionsstelle entstandenen.

Die lokale Coffeinwirkung hat überhaupt eine gewisse Bedeutung für die Entwicklung des ganzen Vergiftungsbildes. Wird z. B. die Injektion in den Bauchlymphsack gemacht, wird das Tier sich stark zusammenbeugen; wird hingegen in den Rücken injiziert, wird derselbe stark hineingewölbt, was aber nicht mit einem tetanischen Opisthotonus verwechselt werden darf. Injiziert man das Coffein direkt in den Magen hinein, wird die besprochene lokale Wirkung vermieden, und das Vergiftungsbild wird reiner; diese Methode ist aber insofern unpraktisch, als das Tier oft die injizierte Flüssigkeit wieder erbricht.

Bei den bisher angeführten Versuchen sind so kleine Dosen zur Verwendung gekommen, daß man, die Erfahrungen mit den Perfusionsversuchen berücksichtigend, nicht annehmen konnte, daß hierbei die Muskelsteifheit allein auf Grund einer Einwirkung auf die Muskulatur entstünde. Um dieses annehmen zu können, müssen bedeutend größere Dosen verwendet werden. Eine Dosis von 0,5 mg Coffein pro Gramm Tier würde, falls sich der Stoff in allen Geweben gleich verteilte, einer Konzentration von 1 : 2000 entsprechen, das ist eine Dosis, die imstande. ist, Muskelsteifheit durch Einwirkung auf die Muskelsubstanz selbst hervorzurufen. Bei Anwendung einer solchen Dosis wird das Vergiftungsbild sich etwas anders gestalten, als bei den bisher beschriebenen Versuchen. Zwei Beispiele sollen angeführt werden:

Versuche 20. V. 1913. R. esculenta. 54 g.

1,30 Uhr. Injektion in den Bauchlymphsack von 0,5 mg Coffein pro Gramm Tier. Das Tier beugt sich gleich stark zusammen; die Vorderbeine kreuzen sich auf der Brust.

1,40 Uhr. Tier ganz steif, unbeweglich. Reflexe erhöht.

1,45 Uhr. Es fängt an, sich eine Streckung der Hinterbeine einzustellen.

2,00 Uhr. Tier ganz steif; die Hinterbeine steif nach rückwärts hinausgestreckt, doch nicht so stark adduziert wie bei Tetanus.

2,30 Uhr. Tier gestorben. Steifheit unverändert. Alle Muskeln weißlich, mit bedeutenden Coffeinveränderungen.

Versuch 10. XII. 1912. R. esculenta. 89 g.

Auf der rechten Seite wird der Plexus lumbalis durchtrennt, auf der linken die Arteria iliaca unterbunden.

1,30 Uhr. Injektion von 0,3 mg Coffein per Gramm Tier in den Bauchlymphsack. Sofortige starke Adduktion der Vorderbeine und Zusammenbeugung des Körpers. Allmählich entwickelt sich Steifheit aller Muskeln; am wenigsten im linken Hinterbein, das ziemlich natürlich gehalten wird.

2,30 Uhr. Starke tetanische Streckung des linken Beines; sonstige Muskeln unbeweglich. Der Zustand erhielt sich unverändert, bis das Tier um 3,40 Uhr verendete; nur ließ sich Tetanus immer schwieriger hervorrufen. Alle Muskeln, mit Ausnahme deren des linken Hinterbeines, zeigten starke Coffeinveränderungen.

Diese Versuche zeigen also, daß das Coffein, in so großen Dosen injiziert, daß es in starken Konzentrationen im Organismus herumkreist, durch Einwirkung auf die Muskeln des lebenden Tieres eine Muskelsteifigkeit hervorrufen wird; sowie auch die Perfusionsversuche ergaben, daß man nur mittels starken Konzentrationen Muskelsteifheit hervorrufen konnte.

Die Injektionsversuche haben uns also gelehrt, daß das Coffein auf zweierlei Arten, von der verabreichten Dosis abhängig, eine Muskelsteifheit hervorrufen kann. Injiziert man eine Dosis von höchstens 0,25 mg Coffein pro Gramm Tier, wird eine Steifheit der gesamten Muskulatur des Tieres sich ausbilden, eine Steifheit, die auf einem hypertonischen Zustand des Zentralnervensystems beruht. Das Eintreten dieser Steifheit läßt sich mittels Nervendurchtrennung, Kurare oder Narkose fernhalten, wohingegen Unterbindung von Gefäßen in dieser Beziehung keinen Einfluß ausübt. Steigert man die Dosis bis zu 0,3 mg Coffein, oder noch besser bis zu 0,5 mg pro Gramm Tier, so wird sich eine Muskelsteifheit auf Grund einer Einwirkung auf die Muskulatur selbst entwickeln; diese Steifheit wird die völlige Entwickelung der Symptome von Seiten des Nervensystems verhindern, sie wird durch Nervendurchtrennung, Kurare und Narkose unbeeinflußt bleiben, wohingegen das Unterbinden von Gefäßen ihr Eintreten verhindern wird.

Diese Resultate stehen in guter Übereinstimmung mit den Perfusionsversuchen. 0,25 mg Coffein pro Gramm Frosch wird, insofern man sich diese Dosis über all die Gewebe des Körpers gleichmäßig verteilt denkt, etwa einer Konzentration von 1 : 4000 entsprechen; nun haben die Perfusionsversuche aber gezeigt, daß bei dieser Konzentration keine Muskelsteifheit eintritt. 0,5 mg Coffein pro Gramm Frosch wird dahingegen nach einer ähnlichen Betrachtung einer Konzentration von 1 : 2000 entsprechen, welche Konzentration nach den Perfusionsversuchen ausreichen wird, um die Steifheit hervorzurufen. Dieses Ergebnis wird wahrscheinlich die fehlende Übereinstimmung zwischen den Resultaten der Untersuchungen der früheren Autoren auf diesem Gebiete erklären.

Außer den genannten Injektionsversuchen habe ich intravenöse Injektionen in die Vena abdominalis vorgenommen. Die Methode ist jedoch wenig anwendbar infolge der gewaltigen Veränderungen, welche durch die starke Lösung hervorgerufen werden, die man hier benutzen muß.

Als Supplement zu den Injektionsversuchen, habe ich untersucht, wie die Vergiftung verläuft, wenn das Blut durch die Lockesche Flüssigkeit ersetzt wird. Es wurde eine Kanüle in die Vena abdominalis hineingeführt, und das Tier wurde mit Lockescher Flüssigkeit durchspült, bis die Flüssigkeit farblos herausfließt. Der Eingriff wurde gut vertragen, und die Coffeinvergiftung verlief in gewöhnlicher Weise. Man darf hiernach mit vollem Recht die Resultate der Perfusionsversuche, bei welchen in Lockescher Flüssigkeit gelöstes Coffein

verwendet wurde, mit den Resultaten der Injektionsversuche vergleichen, indem das Blut für den Verlauf der Muskelwirkung von keinem Belang sich zeigt.

Wie oben angeführt, ist die Verbindung zwischen des Coffeins und der Muskelsubstanz eine reversible. Läßt man die zu Injektionsversuchen verwendeten Tiere am Leben, wird es sich dann auch zeigen, daß die histologischen Veränderungen in den Muskeln überall zurückgehen, mit Ausnahme der Veränderungen inden Muskeln an der Injektionsstelle. Wie gesagt, muß man annehmen, daß das an dieser Stelle deponierte Coffein wieder verschwindet, da die harten Muskeln allmählich wieder weich werden.

Ich habe die zu den Injektionsversuchen verwendeten Tiere verschieden lange nach der Injektion leben lassen, um das weitere Schicksal der destruierten Muskeln zu beobachten. Es stellt sich nun heraus, daß dieses von dem Zustand der Kerne abhängig ist. Sind diese zerstört, wird eine Resorption der Muskelfaser, die durch Granulationsgewebe ersetzt wird, eintreten. Zu einem gewissen Zeitpunkte wird man an der Stelle des Kernes feine Körner finden. Ist dagegen der Kern nicht destruiert, wird man nach Verlauf einer gewissen Zeit Zeichen starker Regeneration der Muskelfaser mit lebhafter Kernteilung vorfinden, so daß die Kerne in langen Reihen liegend gefunden werden, innerhalb der übrigens strukturlosen Fasern, in welchen sich die Querstreifung dann nach und nach wieder bildet. Diese von den Kernen ausgehende Regeneration der Muskeln entspricht dem, was zuerst durch zahlreiche Arbeiten, spätestens von Volkmann[1]) und Schmincke[2]) über diese Verhältnisse bekannt ist. Die Sarkolemmfalten können noch eine geraume Zeit nach der Injektion in einzelnen Fasern mit Regenerationsveränderungen gefunden werden.

Die Injektionsversuche haben das bei den Perfusionsversuchen erzielte Resultat bestätigt, daß kein Unterschied besteht zwischen der Intensität, mit welcher das Coffein die quergestreiften Muskeln der beiden Froscharten beeinflußt. Wenn frühere Autoren zu einem anderen Resultate gelangt sind, so erklärt sich dies wohl dadurch, daß zweifellos ein Unterschied zwischen der Empfänglichkeit der Nervensysteme der beiden Froscharten dem Coffein gegenüber besteht, wenn ich

---

1) Zieglers Beiträge 1893, Bd. 12, S. 233.

2) Verh. d. phys.-med. Ges. zu Würzburg 1908, N. F. Bd. 39, S. 15; Zieglers Beiträge 1908, Bd. 43, S. 519 und 1909, Bd. 45, S. 424.

auch diesen Unterschied nicht so groß habe finden können, wie es von anderer Seite angegeben worden ist. Sowohl bei der R. temporaria als auch bei der R. esculenta wird das Coffein einen hypertonischen Zustand des Nervensystems und in dieser Weise Muskelsteifheit hervorrufen können.

Die mindeste Dosis, nach welcher ich Tetanus beobachtet habe, ist, wie angeführt, 0,20 mg Coffein pro Gramm Tier; dies gilt für beide Froscharten. Als Gegensatz hierzu sollen die Untersuchungen von Jacobj und Golowinski angeführt werden. Diese fanden, daß die kleinste Dosis Coffeinum natrio-salicylicum, die bei R. esculenta Tetanus hervorruft, 0,25 mg pro Gramm Tier, dahingegen bei R. temporaria 0,5 mg beträgt, — also ein ziemlich bedeutender Unterschied.

Die Muskelkurve.

Was die Einwirkung des Coffeins auf die Muskelkurve anbelangt, liegen folgende Untersuchungen an Froschmuskeln vor.

Buchheim und Eisenmenger[1]) fanden, daß nach Coffeininjektion die Muskelkurve bedeutend von der normalen abwich, indem der letzte Teil der Kurve stark verlängert war. Eine solche Kurve entstand sowohl nach direkter als nach indirekter Reizung.

Botazzi[2]) hat außer mit anderen Stoffen auch mit Coffein gearbeitet. Er benutzte herausgeschnittene Musculi gastrocnemii, welche in Lösungen des betreffenden Stoffes getaucht wurden. Seine Resultate entsprechen ganz den meinigen, indem er, wofern es sich um schwache Konzentrationen handelt, die Kontraktionsfähigkeit des Muskels erhöht und eine Verlängerung des letzten Teiles der Muskelkurve fand. Bei Beträufeln mit einer 1%igen Lösung beobachtete er eine starke Einschrumpfung.

Während Botazzi hervorhebt, daß das Coffein keine Doppelzuckung des Muskels hervorruft, hat Lapicque[3]) nach Injektion des Coffeins am lebenden Tiere und Reizung des Muskels durch den dazugehörigen Nerven eine solche gefunden. Dahingegen hat er durch Eintauchen der Muskeln in Coffeinlösung keine Doppelzuckung erzielt.

Leblond[4]) hat die Muskelwirkung des Coffeins ausschließlich durch Aufzeichnen der Muskelkurve studiert. 10 Minuten nach In-

1) a. a. O.
2) Archiv f. Anat. u. Phys. 1901, S. 377.
3) Compt. rend. d. l. Soc. d. Biol. 1906, Bd. 60.
4) a. a. O.

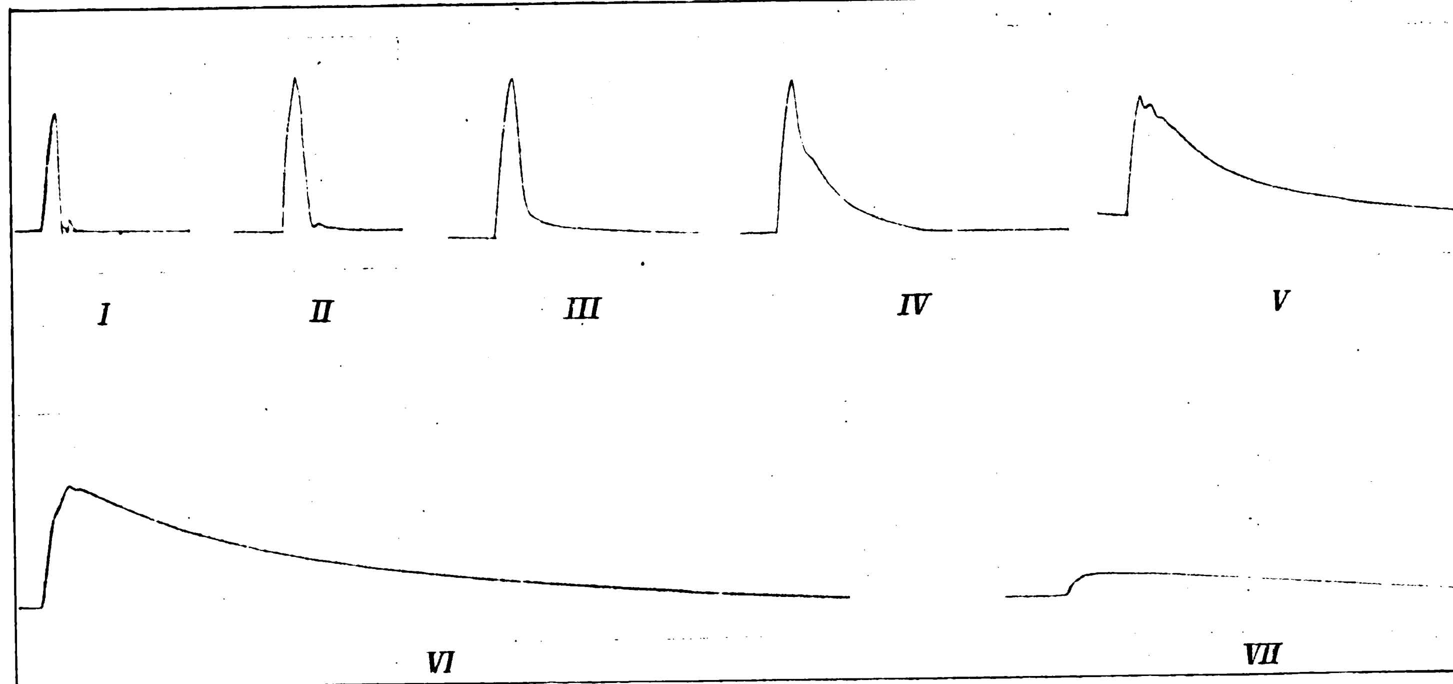
jektion von 1 cg Coffein fand er zuerst Erhöhung der Kontraktionshöhe, dann eine weit weniger energische Kontraktion als die normale, und endlich eine Veränderung der Kurvenform. Die von ihm abgebildeten Kurven entsprechen ganz den von mir mit derselben Technik gefundenen. Die letzten von ihm aufgestellten Stadien sind einfache Phänomene des Absterbens. Leblond hat keinen Unterschied zwischen der Empfänglichkeit der beiden Froscharten dem Coffein gegenüber nachweisen können. Einen solchen meint aber Parisot gefunden zu haben.

Bei meinen Untersuchungen über die Zuckungskurve habe ich sowohl perfundierte Muskeln als auch das lebende Tier verwendet. Bei dem gewöhnlichen Perfusionspräparat wurde die untere Erde des M. gastrocnemius freigemacht und an einem Hebel befestigt. Es zeigte sich, daß das während der Perfusion sich entwickelnde Ödem nicht verkürzend auf die Muskeln einwirkt, was mit einigen von Kunkel[1]) mit derselben Technik angeführten Untersuchungen übereinstimmt. Bei Perfusion mit Coffein zeigte es sich, daß auch dieser Stoff keine Verkürzung des Muskels bewirkt; erst bei Konzentrationen von mehr als 1—2000 tritt eine Verkürzung ein. Die Muskeln wurden direkt durch vereinzelte Öffnungsinduktionsschläge gereizt, der eben stark genug war, um eine maximale Kontraktion hervorzurufen.

Das Resultat der Perfusionsversuche war folgendes: das Coffein erhöht die Kontraktionsfähigkeit des Muskels, so daß die Muskelkurve sich erhöht. Aber sonst ändert sich die Form der Muskelkurve erst bei einer Konzentration von 1—4000; bei einer solchen wird man sehen, daß der absteigende Teil der Muskelkurve längs der Abszisseachse etwas ausgezogen wird, und mit sich allmählich steigender Konzentration wird diese Veränderung immer früher anfangen, um bei einer Konzentration von 1 : 2000 am Gipfel der Muskelkurve zu beginnen. Eine eigentliche Doppelzuckung wird nicht zu beobachten sein, aber die letzte, mehr schräg verlaufende Strecke des absteigenden Kurventeiles wird oft etwas unregelmäßig gefunden werden. Bei einer Coffeinkonzentration von 1 : 1000 wird die Kurve sehr flach sein, und wenn die volle Wirkung eingetreten ist, wird überhaupt keine Kontraktion mehr möglich sein. Es findet sich somit eine jeder einzelnen Konzentration entsprechende Muskelkurve und nicht, wie es Leblond dargestellt hat, eine Reihe von verschiedenen Stadien.

---

1) Archiv f. d. ges. Phys. Bd. 38, 1885, S. 313.



Figur 3.

Coffein-Muskelkurven (vereinzelter Öffnungsinduktionsschläge und direkte Reizung; Maximalzuckungen). Rana esculenta 60 g. Durchschneidung des Plexus lumbalis.

1,30 Uhr Injektion von 0,5 mg Coffein pro Gramm Tier.
I Normalzuckung,
II 2,15 Uhr
III 2,30
IV 2,45
V 3,00 Uhr
VI 3,15
VII 3,30

Versucht man nach völliger Entwicklung der Coffeinwirkung das Präparat mit Lockescher Flüssigkeit zu perfundieren, wird sich zeigen, daß, während es etwa 20 Minuten beansprucht, um die einer gegebenen Coffeinkonzentration entsprechende Muskelkurve zu erzielen, eine durch $^1/_4$—$^1/_2$ Minute fortgesetzte Perfusion mit Lockescher Flüssigkeit genügt, um die erzielte Wirkung wieder zum Verschwinden zu bringen, wofern die Coffeinlösung nicht so stark war, daß der Muskel destruiert wurde: d. h. mit Rücksicht auf das Coffein Konzentrationen von 1 : 2000 und darüber.

Außer dem Einfluß des Coffeins habe ich auch den des Theobromins auf die Muskelkurve untersucht. Es zeigt sich, daß dieser Stoff dieselbe Veränderung wie das Coffein hervorbringt, daß aber die Grenze, bei welcher eine eben wahrnehmbare Veränderung des absteigenden Teiles der Muskelkurve eintritt, hier bei 1 : 6000, während es schon bei einer Lösung von 1 : 3000 schwierig ist, die Veränderungen zum vollständigen Zurückgehen zu bringen. Diese Versuche haben also bestätigt, daß das Theobromin stärker als das Coffein auf die Muskulatur einwirkt.

Meine Versuche am lebenden Tiere haben die Resultate der Perfusionsversuche bestätigt, indem es sich zeigte, daß man große Dosen anwenden muß, um Veränderungen der Muskelkurve zu erhalten. Erst bei einer Dosis von 0,3 mg Coffein pro Gramm Tier fangen Veränderungen der Kurve an aufzutreten, und bei einer Dosis von 0,5 mg habe ich dieselbe Reihe von verschiedenen Kurven wie Leblond gefunden, nämlich: zuerst gesteigerte Kontraktion, dann die beschriebene Veränderung des absteigenden Teiles der Kurve, hierauf völlige Ausbildung der typischen Coffeinkurve und schließlich schwache Kontraktionen vor dem Absterben des Muskels — alles immer der fortschreitenden Vergiftung des Tieres entsprechend.

Ich habe oben die Arbeit Rossis über die Einwirkung verschiedener Stoffe auf die Muskelkurve erwähnt. Es zeigte sich, daß die dem Coffein charakteristische Muskelkurve sich auch mittels anderer Stoffe hervorbringen läßt, wie z. B. Chloroform, hypertonische Salzlösungen usw., indem man auch mit diesen Stoffen eine gesteigerte Kontraktion des Muskels und hiernach ein Ausziehen des absteigenden Teiles der Muskelkurve erhält. Die gefundene Kurve ist demgemäß nicht dem Coffein allein charakteristisch.

Paschkis und Pal[1]) haben gefunden, daß das Coffein die Reizbarkeit des Muskels erhöht. Ich habe mittels des Perfusions-

---

1) Wiener med. Jahrb. 1886, S. 611.

präparates untersucht, wofern das Coffein einen Einfluß auf diejenige faradische Reizstärke hat, die — bei direkter oder indirekter Reizung — eben notwendig ist, um Muskelkontraktionen hervorzurufen. Es ist mir diesbezüglich nicht möglich gewesen, irgendeinen Unterschied zwischen dem normalen und dem von Coffein beeinflußten Muskel nachzuweisen; erst bei einer Konzentration von 1:2000 sinkt die Reizung der fortschreitenden Destruktion entsprechend, um schließlich ganz auszulöschen. Dies entspricht auch den Untersuchungen von Johannsen.

Arbeitsversuche.

Es liegen in der Literatur nur zwei Arbeiten — nämlich von Kobert[1]) und Dreser[2]) — über den Einfluß des Coffeins auf die Arbeit des Froschmuskels vor.

Dreser hat seine Versuche mit R. temporariae von 30—40 g Gewicht ausgeführt, bei welchen Tieren der Musculus gastrocnemius nach Durchtrennung des Plexus lumbalis mit sich steigernden Gewichten belastet und mittels $^1/_2$ Sekunde dauernder Faradisation des Nervus ischiadicus gereizt wurde. Einige Versuche zeigten, daß er mit Tieren von dem oben genannten Gewicht bei einer Belastung von 100 g die maximale Kontraktionshöhe erzielte. Er hat dann bei seinen Versuchen immer den Muskel mit 100 g belastet, ihn hierauf in gestreckter Stellung gestützt und nach jeder Reizung das Gewicht sich um 100 g erhöhen lassen. Sein Resultat ist folgendes: kleine Dosen — minder als 0,10 mg Coffein pro Gramm Tier (wenn das Durchschnittsgewicht auf 35 g gestellt wird) — erhöhen die maximale Arbeitsleistung des Muskels, während die genannte Dosis und größere die Arbeitsleistung herabsetzen.

Ein ganz ähnliches Resultat erzielte er bei Versuchen mit Theobromin, nur mußte hier eine zwei- bis dreimal so große Dosis wie vom Coffein gegeben werden, um dieselbe Wirkung zu erhalten.

Bei meinen Versuchen über den Einfluß des Coffeins auf die Muskelarbeit habe ich mehrere Versuchsreihen mit etwas verschiedener Technik ausgeführt. In Tabelle 1 sind die Resultate von mit Dreserscher Technik ausgeführten Versuchen zusammengestellt. Die Reizung des Muskels ist sowohl direkt als indirekt vorgenommen worden, ohne daß dies irgendeinen Einfluß auf das Resultat des Versuches hatte. Bei den kleineren Tieren wurde der Muskel bei einer

---

1) Dieses Archiv Bd. 15, 1882, S. 12.
2) Ebenda Bd. 27, 1890, S. 50.

Tabelle 1.

Tiergewicht in Gramm	Coffeindosis in Milligramm pro Gramm Tier	Maximale Arbeitsleistung	
		Vor der Injektion	2 Stdn. nach der Injektion
34	0,01	1080	1080
34	0,02	660	660
38	0,025	1080	990
30	0,05	990	760
42	0,10	1260	1020

Tabelle 2.

Perfusionsflüssigkeit	Maximale Arbeitsleistung	
	Vor der Perfusion	Nach der Perfusion
Coffein 1:20 000	1550	1550
» 1:15 000	1800	1170
» 1:10 000	1440	840
» 1: 4 000	1170	750

Belastung von 100 g unterstützt; bei den etwas größeren bei einer solchen von 125—150 g indem in jedem einzelnen Falle das für die Maximalzuckung erforderliche Gewicht bestimmt wurde. Die Arbeit ist in Gramm-Millimeter angeführt.

Die Tabelle 1 zeigt also, daß das Coffein in Dosen von 0,025 mg und mehr pro Gramm Tier die Arbeitsleistung des Muskels herabsetzt, und dementsprechend zeigt Tabelle 2, daß bei den Perfusionsversuchen die Grenze bei 1 : 15 000 liegt. Wie erwähnt, hat auch Dreser gefunden, daß größere Coffeindosen die Arbeitsleistung herabsetzen; aber die von ihm bei ganz kleinen Dosen erwähnte Erhöhung derselben habe ich bei meinen Versuchen nie gefunden. Worauf dieser Unterschied beruht, kann ich mir nicht erklären, nur möchte ich bemerken, daß bei den Versuchen sowohl Temporariae als Esculentae aus sehr verschiedenen Bezugsquellen verwendet wurden.

Außer dieser nach der Dreserschen Methode ausgeführten Versuche habe ich andere Arbeitsversuche ausgeführt, bei welchen der Muskel nur mittels einer ganz geringen Belastung (etwa 20 g) gestreckt wurde und in dieser Stellung gestützt wurde, indem es

scheint, daß das beschriebene Verfahren den natürlichen Verhältnissen näher kommt; diese Versuche haben dasselbe Resultat wie die soeben beschriebenen gegeben.

Endlich habe ich Arbeitsversuche, ohne überhaupt den Muskel zu unterstützen, angestellt. Der Muskel wurde belastet und nach maximaler Streckung zu Kontraktion gereizt. Hierauf wurde der Muskel entlastet und nach zwei Minuten das nächste Gewicht angehängt, dann wieder nach maximaler Streckung Reizung usw. Die Resultate sind in den Tabellen 3 und 4 zusammengestellt.

Tabelle 3.

Perfusionsflüssigkeit	Maximale Arbeitsleistung	
	Vor der Perfusion	Nach der Perfusion
Coffein 1: 3000	2750	4400
» 1: 6000	5950	7240
» 1:10000	5740	6800
Theophyllin . . . 1: 3000	5760	6800
» . . . 1:10000	5390	6160
Theobromin . . . 1: 5000	4555	2370
» . . . 1: 6000	4970	5530
» . . . 1:20000	4380	4480
Xanthin. 1:15000	6320	6560

Tabelle 4.

Coffeindosis in Milligramm pro Gramm Tier	Maximale Arbeitsleistung	
	Vor der Injektion	2 Stdn. nach der Injektion
0,10	2800	2800
0,25	1500	2480

Diese Versuche beweisen also, daß die genannten Stoffe bei faradischer Reizung die Arbeitsleistung des Muskels erhöhen, wenn dieser einer bedeutenden Streckung ausgesetzt ist; aber unter solche Verhältnisse kommt der Muskel im lebenden Tiere nie. Bei den anderen Versuchsreihen, wo der Muskel in einer weniger gestreckten Stellung gestützt wurde, gelang es mir, wie schon erwähnt, nicht, eine günstige Wirkung des Coffeins nachzuweisen. Dreser fand, daß das Coffein stärker als das Theobromin die Muskelarbeit erhöht. Im Gegensatz hierzu habe ich gefunden, daß das Theobromin die Muskelarbeit mehr herabsetzt als das Coffein, welches Resultat auch der histologischen Wirkung der genannten Stoffe entspricht.

Ermüdungsreihen.

Außer den bisher beschriebenen Arbeitsversuchen habe ich eine Reihe von Versuchen unternommen, um den Einfluß des Coffeins auf die Ermüdung der Muskeln zu untersuchen. Als Hauptmethode wurde Perfusion verwendet. Es wurde der in gewöhnlicher Weise perfundierte Musculus gastrocnemius jede zweite Sekunde mit einem Öffnungsinduktionsschlag bis zur völligen Ermüdung gereizt, und die Zuckungen auf einen langsam rotierenden Zylinder aufgezeichnet. Nach Aufzeichnung der Ermüdungsreihe des einen Beines wurde mit einer Coffeinlösung perfundiert und hierauf auch die Ermüdungsreihe des anderen Beines aufgezeichnet. Zu den vergleichenden Versuchen sind Tiere von etwa demselben Gewichte verwendet worden, (ein Unterschied von 10 % ist von keinem Belang), sowie selbstverständlich auch immer dieselbe Fixierung am Froschbrette, Belastung usw. angewandt worden sind.

Weil der Verlauf der Versuche ein ziemlich langwieriger ist, wird sich nach und nach ein bedeutendes Ödem des Präparates ausbilden. Da es sich nun zeigte, daß der ödematöse Muskel schneller als der nicht-ödematöse ermüdete, wurde in folgender Weise vorgegangen: zuerst werden die Gefäße mit Lockescher Flüssigkeit durchgespült; hierauf wird die linke Arteria iliaca mittels einer Klammer komprimiert, und es wird das rechte Bein jetzt 20 Minuten lang perfundiert, worauf die Ermüdungsreihe aufgezeichnet wird, derweil man die Perfusion unverändert fortsetzt. Nach Eintritt völliger Ermüdung des rechten Beines wird die Klammer auf die rechte Arteria iliaca gebracht, und es wird jetzt das linke Bein 20 Minuten lang mit Coffeinlösung perfundiert, worauf die Aufzeichnung der anderen Ermüdungsreihe vor sich geht. Auf die beschriebene Weise erreicht man, daß beide Beine gleich stark ödematös werden, wodurch man wiederum ein besseres Vergleichsmaterial erhält.

Als Resultat dieser Versuche ergibt sich, daß das Coffein in starken Lösungen (1:2000) sehr bald Ermüdung des Muskels hervorruft. Die Ermüdungsreihe wird sehr kurz, mit stark steigender Fußlinie. Bei schwächeren Konzentrationen verliert sich die Wirkung allmählich und verlöscht schließlich ganz bei einer Konzentration von 1:30000, wie man sich erinnern wird, der schwächste Verdünnungsgrad, bei welchem histologische Veränderungen beobachtet worden sind.

Die Versuche mit Theobromin ergaben, wie zu erwarten war, dasselbe Resultat wie diejenigen mit Coffein, nur war

hier die Wirkung bei noch schwächeren Konzentrationen (bis hinunter zu 1 : 50000) wahrnehmbar; diese Konzentration stellt, was das Theobromin anbelangt, auch die Grenze der histologischen Veränderungen dar.

Außer den Perfusionspräparaten habe ich auch lebende Tiere zur Aufzeichnung von Ermüdungsreihen verwendet; der Muskel wurde hierbei nach Durchtrennung des Nervus ischiadicus direkt gereizt. Als Resultat ergab sich, daß die Coffeininjektion eine schneller als als normal eintretende Ermüdung bewirkt, und die Wirkung stellt sich auch bei ganz geringen Dosen ein, obzwar man hier nicht so weit hinunter gelangen kann wie bei den Perfusionsversuchen; eine Dosis von 0,1 mg Coffein pro Gramm Tier wird somit eine bedeutende Verkürzung der Ermüdungsreihe bewirken, während 0,05 mg in dieser Beziehung fast wirkungslos bleiben werden. Diese letzte Dosis wird etwa einer Konzentration von 1 : 20000 entsprechen, während wir bei den Perfusionsversuchen noch bei 1 : 30000 einen Einfluß auf die Ermüdung gefunden haben.

Kobert hat teils mit dem Tiegelschen Apparat, teils mit dem Arbeitssammler von Fick (Froschkarussel) gearbeitet. Er findet bei diesen Versuchen, daß das Coffein die Arbeitsfähigkeit des Muskels erhöht. Es soll darauf aufmerksam gemacht werden, daß die Schwankungen der Arbeitsleistung, die er bei den Coffeinvergiftungen erreichte, sich sehr oft innerhalb derjenigen Grenzen befinden, die er bei den Normalbestimmungen durch Vergleichung der beiden Beine feststellte. Ein Teil der Versuche fiel negativ aus, und hierzu kommt weiter, daß Kobert seine Versuche oft bei sehr geringen Dosen so lange Zeit (bis zu 72 Stunden) nach der Vergiftung unternommen hat, daß man annehmen darf, daß die Einwirkung des Coffeins auf die Muskeln schon längst vorüber war. Diese Untersuchungen Koberts sind denn auch einer sehr scharfen Kritik von Roßbach[1]) unterworfen gewesen.

Es ist oben besprochen worden, daß verschiedene Stoffe dieselben histologischen Veränderungen und dieselben Muskelkurven wie das Coffein hervorbringen können. Ich habe deshalb auch die Einwirkung dieser Stoffe auf die Ermüdungsreihe untersucht und gefunden, daß dieselbe annähernd die gleiche Form annimmt wie nach Verabreichung von Coffein; so wird z. B. eine Chloroformlösung von 1:1000 die Ermüdungsreihe in ganz ähnlicher Weise wie eine Coffeinlösung von 1:2000 ändern.

1) Archiv f. d. ges. Phys. Bd. 27, 1882, S. 372.

Zu den hier beschriebenen Arbeitsversuchen sind sowohl R. esculentae als R. temporaria verwendet worden, ohne daß es möglich war, irgendeinen Unterschied zwischen der Empfänglichkeit ihrer Muskulatur den genannten Stoffen gegenüber nachzuweisen.

Versuche an verschiedenen Tieren.

Über die Muskelwirkung des Coffeins bei Warmblütern liegen folgende Untersuchungen vor.

Johannsen[1]) injizierte bei Katzen Coffein in die Vena jugularis und rief dadurch eine ziemliche Steifheit hervor; eine exquisite Steifheit wie bei den Fröschen kam nie vor. Bei kurarisierten Tieren, denen eine viel größere Dosis verabreicht wurde, bildete sich eine größere Steifheit aus.

Aubert[2]) erklärt, daß solche Veränderungen, wie sie nach Verabreichung von Coffein in den Froschmuskeln gefunden werden, bei den Säugetieren überhaupt nicht vorkommen.

Binz[3]) zeigte durch Kurareversuche, Nervendurchtrennung und direkte Palpation der Muskulatur, daß das Coffein bei den Säugetieren keine Muskelsteifheit hervorrief.

Bei Meerschweinchen erzielte Amat[4]) nach subkutaner Injektion von Coffein einen Zustand, den er »völlige Paralyse der hinteren Gliedmaßen« nennt —: das Tier wurde ganz unbeweglich. Irgendwelche Einwirkung auf die Muskulatur wird nicht erwähnt.

Sackur[5]) hat bei Kaninchen Injektionen von Coffein in die Arterien des Beines nach Unterbinden der Venen vorgenommen. Er erzielte starke Muskelsteifheit. Zupfpräparate zeigten, daß die Muskelfasern nicht so gut wie vorher sich langhin isolieren ließen. »Sie erscheinen unter dem Mikroskop brüchig und schollig zerfallen (Artefakt).«

Die größte Untersuchungsreihe hat v. Fürth[6]) mitgeteilt. Nachdem er nachgewiesen hatte, daß sowohl das Coffeinum-natr. benzoic. wie auch das coffein-sulfosaure Natrium in klaren Myogenlösungen Niederschläge hervorrufen, nahm er auch die Untersuchung der Einwirkung dieser Stoffe auf den lebenden Muskel vor. Er führte bei Kaninchen die Unterbindung der Vena und Arteria femoralis aus und

1) a. a. O.

2) Archiv f. d. ges. Phys. Bd. 5, 1872, S. 589.

3) Dieses Archiv Bd. 9, 1878, S. 31 und Bd. 28, 1891, S. 197.

4) Thèse 1889 (La coféine; action tonique et excitante des injections sous contanées).

5) Virchows Archiv Bd. 141, 1895, S. 479.

6) Dieses Archiv Bd. 37, 1896, S. 389.

injizierte peripher der Unterbindungsstelle in die Arteria femoralis. Es zeigte sich, daß die Injektion von 20 ccm einer 5%igen Lösung von benzoësaurem Coffeinnatrium in 0,6%iger NaCl-Lösung eine völlige Steifheit des Beines und Hartheit der Muskeln bewirkte. Schon in einer Stunde hatte sich die Hartheit teilweise verloren, um noch später ganz zurückzugehen. Nach vor der Injektion ausgeführter Durchschneidung des Nervus ischiadicus ergaben die Versuche auch eine bedeutende Hartheit. Außer mit Doppelsalzen des Coffeins hat v. Fürth noch mit verschiedenen anderen Stoffen gearbeitet, mittels welcher er gleichfalls bedeutende Muskelsteifheit erzielte, so z. B. Antipyrin 10%, salzsaures Chinin 2%, monobromessigsaures Natrium 0,5% usw. Mittels anderer Salze, so z. B. Rhodannatrium 10 und 5%, ließ sich keine Steifheit hervorrufen.

Meine Versuche an Säugetieren sind an Kaninchen, Ratten und Mäusen ausgeführt worden.

Bei den ersten Versuchen wurden an Ratten subkutane und intramuskuläre Coffeininjektionen ausgeführt. Bei einer solchen Applikation des Coffeines entsteht keine lokale Muskelstare wie man sie bei Fröschen erhält, bei welchen Tieren man ja durch Injektion in einen Muskel eine starke Kontraktion von diesem und eine damit folgende Stellungsveränderung des Tieres erzielt. Etwas diesem entsprechendes wird bei der Ratte nicht zu beobachten sein, dahingegen werden sich aber dieselben Symptome von seiten des Nervensystems einstellen, wie wir sie bei den Fröschen kennen gelernt haben: Hypertonie und sich bis zum Tetanus steigernde erhöhte Reflexe. Mikroskopiert man denjenigen Muskel, in welchen injiziert wurde, so zeigt es sich, daß dieser keine histologischen Veränderungen aufweist. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Muskeln von den warmblütigen Tieren habe ich Paraffinschnitte angewandt, da man, bei Muskeln warmblütiger Tiere sich auf die mittels Zupfpräparate erzielten Resultate nicht verlassen kann.

Um die Muskulatur einer langwierigen Einwirkung des Coffeins auszusetzen, wurde folgender Versuch ausgeführt: an einer Ratte wurde die Haut des einen Hinterbeines entfernt und die Fascien wegdisseziert. Hierauf wurde das Bein ½ Stunde lang in einer 1%igen Coffeinlösung in Lockes Flüssigkeit bei 37° gehalten. Trotz einer so langwierigen Einwirkung stellte sich doch keine Muskelveränderung ein; die Muskeln fühlten sich am Ende des Versuchs ganz natürlich und weich an, und die mikroskopische Untersuchung zeigte natürliche Verhältnisse.

Bei intravenöser Injektion von Coffein lassen sich nur ziemlich geringe Dosen verwenden, weil das Tier an dem eintretenden ziemlich langwierigen Tetanus zugrunde geht. Auch in dieser Weise läßt sich nicht durch das Coffein irgendwelche Muskelwirkung hervorrufen. Um größere Coffeinmengen intravenös injizieren zu können, wurde folgender Versuch ausgeführt:

Kaninchen, 2700 g. Es werden Kanülen eingeführt in die Arteria carotis, um den Blutdruck bemessen zu können, in die Vena jugularis und in eine Vene des Beines, ferner wird auch eine Trachealkanüle eingeführt. Nach Kurarisierung wird künstliche Atmung eingeleitet. Durch die Beinvene wird eine 2%ige Coffeinlösung in Lockescher Flüssigkeit — etwa 2 cg in jeder Minute, in allen 184 cg — kontinuierlich injiziert. Es entsteht keine Steifheit der Muskeln. Hierauf wird durch die Vena jugularis in ziemlich rascher Reihenfolge Coffein (in 1 und 2%iger Lösung) in Dosen von 10 cg injiziert — im ganzen 100 cg. Noch immer keine Muskelsteifheit. Das Tier wird durch Erstickung getötet. Der Versuch dauerte von 2,39—4,30 Uhr. Unmittelbar nach dem Tode waren die Muskeln weich. Rigor trat aber sehr schnell ein. Muskeln anämisch (es waren im ganzen 162 ccm Lockescher Flüssigkeit injiziert worden). Die mikroskopische Untersuchung zeigte natürliche Verhältnisse.

Es sind demnach in dem hier beschriebenen Versuche dem lebenden Tier 284 cg Coffein injiziert worden, ohne daß dadurch irgendwelche Muskelsteifheit oder mikroskopische Veränderung der Muskeln hervorgerufen wurde.

Diese Versuche haben also gezeigt, daß das Coffein in den zur Verwendung gekommenen Konzentrationen die Muskulatur der Säugetiere nicht beeinflußt.

Bei Verwendung von Coffeindoppelsalzen hat v. Fürth, wie schon erwähnt, starke Muskelsteifheit erzielt. Um zu untersuchen, worauf die Wirkung dieser Salze beruht, habe ich folgende Versuche unternommen.

Ratten wurden dekapitiert, und es wurde eine Kanüle in die eine Arteria iliaca eingeführt und die Venen durchschnitten. Durch die Kanüle wurde erwärmte Flüssigkeit injiziert. Die Wirkung der Injektion ist leicht kontrollierbar durch den Vergleich mit dem anderen Beine.

Diese Versuche haben folgendes Resultat ergeben: injiziert man dieselben Lösungen, die v. Fürth verwendete, nämlich Coffeinum-natr. salicylic. oder Coffeinum-natr. benzoic. 5% in 0,6% NaCl, so erzielt man eine sehr bedeutende Steifheit der Hinterbeine. Injiziert man salizylsaures oder benzoesaures Natrium 5% in 0,6% NaCl, erzielt man wiederum eine gewisse Steifheit, obzwar keine so starke wie

mit den zwei erstgenannten Lösungen. Die mikroskopische Untersuchung der Muskeln zeigt im ersten Falle eine starke Verschiebung der primitiven Muskelfibrillen sowie auch einige einzelne Sarkolemmfalten, im zweiten Falle hauptsächlich nur eine Verschiebung der Fibrillen. Die Coffeindoppelsalze zeigen also auch histologisch die stärkere Wirkung.

Injiziert man eine isotonische 1%ige Lösung von Coffein in NaCl, erzielt man nicht die geringste Spur von Steifheit der Hinterbeine. Verwendet man dahingegen eine 2%ige Lösung (infolge der Erwärmung der Injektionsflüssigkeit erhält sich das Coffein gut gelöst), so erzielt man eine geringe Muskelsteifheit, und während man nach Injektion von 1%iger Coffeinlösung keine histologische Veränderung vorfindet, beobachtet man nach Injektion von 2%iger Lösung sowohl Verschiebung der primitiven Fibrillen als auch Sarkolemmfalten. Dies zeigt also, daß die Muskulatur der Säugetiere sich nur durch sehr starke Coffeinkonzentrationen beeinflussen läßt.

Wenn man mittels der Coffeindoppelsalze eine größere Muskelsteifheit erzielt als durch Verwendung des reinen Stoffes, so dürfte dies kaum allein darin liegen, daß man eine größere Coffeinmenge injiziert, eine 5%ige Lösung von salizylsaurem Coffeinnatrium wird ja nur kaum 2,5% Coffein enthalten. Aber das alleinige Vorhandensein der salizyl- und benzoesauren Salze genügt, wie oben dargetan, um eine gewisse Steifheit hervorzurufen, und dazu kommt, daß diejenigen Lösungen, die v. Fürth verwendete, hypertonisch sind. So hat z. B. Impens[1]) gefunden, daß die Erniedrigung des Gefrierpunktes bei einer 5%igen Lösung von salizylsaurem Natrium 1,06° beträgt, und bei derselben mit Coffein gesättigten Lösung 0,97°. Bei Lösungen von 0,6 und 0,9%iger NaCl sind die entsprechenden Zahlen 0,36° und 0,54°. Wenn man somit durch die Verwendung der genannten Lösungen von Doppelsalzen eine so bedeutende Steifheit erzielt, so beruht dies wohl nur zum Teil auf der Wirkung des Coffeins.

Es hat sich also gezeigt, daß das Coffein nur in sehr starker Konzentration auf die Muskulatur der Säugetiere einwirkt. Da die Möglichkeit vorliegen könnte, daß der Unterschied zwischen Säugetieren und Fröschen auf der verschiedenen Temperatur derselben beruhen dürfte, wurden einige Versuche ausgeführt, um dies zu ergründen. Einige Frösche, sowohl R. temporariae als auch R. esculentae, wurden in einen Thermostat gebracht und 24 Stunden lang bei 37° gehalten. Durch Injektion einer auf 37° erwärmten Coffein-

1) Arch. intern. d. Pharm. et d. Thérapie Bd. 9, 1901, S. 11—12.

lösung erzielte ich genau dasselbe Vergiftungsbild wie das früher gefundene. Hierauf wurde der umgekehrte Versuch mit einer Maus ausgeführt, indem ad modum Bock[1]) die Temperatur des Tieres auf 17° erniedrigt wurde. Das Tier wurde in einen Glasbehälter eingeschlossen, der in einem Bad von 10° angebracht wurde. Die den Behälter durchströmende Luft war durch Zuleitung von Wasserstoff sauerstoffarm gemacht worden. Die Muskulatur der in dieser Weise abgekühlten Maus zeigte nach Injektion einer 1%igen Coffeinlösung keine Veränderung.

Diese Versuche zeigen also, daß die Wirkung des Coffeins von der Temperatur nicht abhängig ist.

Nach diesem Resultat der Untersuchungen an Säugetieren habe ich Versuche mit einer Anzahl Repräsentanten des übrigen Tierreiches angestellt. Folgende Tiere sind dabei zur Verwendung gekommen.

1. Aves: Fringilla domestica (Spatz), Columbida (Taube).
2. Reptilia: Testudinida (Schildkröte).
3. Amphibia: Rana temporaria, Rana esculenta.
4. Pisces: Carassius auratus (Goldfisch).
5. Mollusca: Limax agrestis (Ackerschnecke).
6. Arthropoda: Paelamon Fabricii (Garneele), Carabida (Laufkäfer), Blatta (Kakerlak).
7. Annelida: Lumbricus (Regenwurm), Hirudo medicinalis (Blutegel).

Bei diesen vergleichenden Untersuchungen wurden bei all den untersuchten Tieren Symptome von seiten des Nervensystems vorgefunden. Die Reflexe werden erhöht gefunden, bis zu Krämpfen gesteigert, oder man sieht, wie z. B. bei Egeln, die Bewegungen viel lebhafter werden. Was jedoch die Muskelwirkung des Coffeins anbelangt, waren die Resultate verschieden.

Bei Aves, Reptilia und Pisces fand man dieselben Veränderungen, die bei den Fröschen zum Vorschein kommen.

Injiziert man so z. B. Coffein in die Extremitätenmuskeln des Flügels einer Taube, wird man beobachten, daß sich der Flügel zum Teil ausbreitet, und daß die Schwingfedern den Boden streifen. Nach Verlauf einer halben Stunde läßt sich der Flügel ganz zusammenfalten. Bei mikroskopischer Untersuchung der Muskeln an der Injektionsstelle findet man dieselben Destruktionsveränderungen, die von den Froschmuskeln her bekannt sind.

1) Kulilteintoxikationen. Habilitationsschrift. Köbenhavn 1895.

Entfernt man die Haut über den Brustmuskeln, und wird in diese injiziert, wird man sehen, wie sich die Farbe der Muskeln unter Einwirkung des Coffeins verändert; sie erhalten ein trockenes, etwas schimmerndes Aussehen, das an amyloid degeneriertes Milzgewebe erinnert. Die mikroskopische Untersuchung zeigt, daß die vom Coffein hervorgerufene Veränderung sich auf die Injektionsstelle beschränkt; dies ist nicht wie bei den Fröschen, bei denen man der Coffeinwirkung folgen kann, wie sie immer an Intensität verliert, je nachdem man sich von der Injektionsstelle entfernt.

Dieselben Muskelveränderungen, die durch intramuskuläre Coffeininjektion hervorgerufen werden, lassen sich auch mittels intravenöser Injektion und Vergiftung durch den Verdauungskanal erzielen. Folgende Versuche klären über dies auf.

Bei leichter Äthernarkose wird in eine Flügelvene einer Taube (Gewicht etwa 350 g) eine Kanüle eingeführt, und nach Erwachen des Tieres wird Coffein in Dosen von 1 cg injiziert. Es stellen sich bald Krämpfe und hierauf Steifheit des Tieres ein. Der Tod erfolgte erst nach Injektion von 12 cg. Die Steifheit erhielt sich unverändert nach dem Tode, der Hals war ganz unbiegsam, die Beine nach hinten hinausgestreckt. Die mikroskopische Untersuchung zeigte ausgebreitete Destruktion der Muskeln.

Eine Taube (Gewicht 400 g) wurde ösophagotomiert, und durch einen Katheter wurde ihr um 1,30 Uhr 25 cg Coffein in den Kropf injiziert. Um 2,30 Uhr sind die Reflexe deutlich erhöht, und es stellen sich schwache Krämpfe ein. Hierauf nehmen die Krämpfe stark an Intensität zu, zwischen den Anfällen werden die Beine steif nach hinten ausgestreckt gehalten. Nach und nach steigert sich die Steifheit mehr und mehr, was klar genug das Hervortreten der Krämpfe erschwert. Der Tod erfolgt um 3,30 Uhr, die Taube erhält sich nach dem Tode steif; der Kropf enthält noch sehr reichlich Flüssigkeit; das Aussehen der Muskeln ist trocken, »hyalin«, und die mikroskopische Untersuchung zeigt ausgebreitete Destruktion.

Um einen Eindruck davon zu erhalten wie stark die Konzentration sein muß, um Steifheit der Vogelmuskeln hervorzurufen, habe ich folgende Versuche ausgeführt.

Tauben wurden dekapitiert und der vorderste Teil der Brustwand entfernt. Hierauf wurde eine Kanüle in den Arcus aortae eingeführt und nach Entfernung des Herzens wurden die Tiere mit einer reichlichen Menge erwärmter Coffeinlösung durchspült. Es zeigte sich, daß eine in dieser Weise applizierte Coffeinlösung von 1 : 500 starke Muskelsteifheit und bedeutende Destruktion verursachte. Eine Konzentration von 1 : 700 ergab nur unbedeutende Steifheit, und die mikroskopische Untersuchung zeigte Sarkolemmfalten und Verschiebung der primitiven Muskelfibrillen in genau derselben Weise, wie es bei den Fröschen beschrieben worden ist. Mit

einer Konzentration von 1 : 1000 ließen sich weder Steifheit noch histologische Veränderungen erzielen. Diese Versuche zeigen also, daß die Vogelmuskeln dem Coffein gegenüber etwas widerstandsfähiger als die Froschmuskeln sind, aber wiederum weit empfänglicher als die Muskeln der Säugetiere, und sie erklären uns des weiteren, warum man bei Vögeln durch intramuskuläre Coffeininjektion nur um die Injektionsstelle herum mikroskopische Veränderungen erhält, indem nämlich die Konzentration des Coffeins bei der Ausbreitung dieses Stoffes in das Gewebe bald unter 1 : 700 langt, was ja der Grenze der histologischen Veränderung entsprach.

Die untersuchten Schildkröten und Fische reagierten, wie schon erwähnt, auf das Coffein in derselben Weise wie die Frösche, und bei der Injektion wurden dieselben Kontraktionsstellungen und Muskelveränderungen wie bei jenen gefunden. Unternimmt man z. B. eine Coffeininjektion an der Seite des Schwanzes eines Fisches, wird man sehen, wie sich der Schwanz zur selben Seite krümmt und das Tier dadurch gezwungen wird immer im Kreise herumzuschwimmen. Übrigens sind die Fische dem Coffein gegenüber sehr empfänglich und gehen schon nach kleinen Dosen ein, wie schon Dreser[1]) gezeigt hat.

Die Untersuchungen an Mollusca, Arthropoda und Annelida zeigten, daß mittels Coffein sich bei diesen Tieren keine Destruktion der kontraktilen Substanz hervorrufen läßt.

Mit Ausnahme der Arthropoden findet sich innerhalb der wirbellosen Tierklassen quergestreifte Muskulatur nur in spärlichem Maße. Es ist daher leicht zu verstehen, daß man bei den Mullusken und Anneliden keine Wirkung des Coffeins vorfand, und zwar weder auf den großen Fußmuskel der Schnecken noch auf die Längsmuskeln der Würmer, wo jede Querstreifung fehlt. Die schön quergestreiften Muskeln der Arthropoden sind auch ganz unempfänglich für Coffein. Ich habe ohne Spur von Wirkung sowohl Injektion als auch Zerzupfen in 1%igem Coffein versucht. Ich habe mehrere Stunden eine Garneele in einer Coffeinlösung gehalten, ohne daß die Muskulatur auch nur das geringste darunter litt. Das Tier schwamm sehr lebhaft in der Coffeinlösung umher. Als Vergleich könnte angeführt werden, daß ein Frosch, in 1%ige Coffeinlösung gebracht, allmählich ganz steif wird.

Diese vergleichenden Untersuchungen haben somit gezeigt, daß das Coffein nur auf die quergestreifte Muskula-

1) Archiv f. d. ges. Phys. Bd. 102, 1904, S. 3.

tur der Wirbeltiere einen Einfluß ausübt; unter diesen sind die Säugetiere die am meisten widerstandsfähigen, hierauf folgen die Vögel und dann die kaltblütigen Wirbeltiere. Bei den Fröschen ruft eine Konzentration von 1 : 2000 eine beginnende Steifheit hervor, bei den Vögeln ist die entsprechende Konzentration eine solche von 1 : 700, während bei den Säugetieren eine Konzentration von 1 : 50 nur eine geringe Steifheit hervorruft.

Zusammenfassung.

1) Die Anwendung der Perfusionsmethode hat gezeigt, daß das Xanthin und Theobromin, bis auf 1 : 50000 verdünnt, histologische Veränderungen in der quergestreiften Muskelzelle des Frosches hervorrufen. Solche Veränderungen werden auch vom Theophyllin und Coffein, bis auf 1 : 30000 verdünnt, hervorgerufen. Mit sich steigernden Konzentrationen nehmen die histologischen Veränderungen an Intensität zu, um zuletzt in Destruktion überzugehen; diese fängt beim Theobromin mit stärkeren Konzentrationen als 1 : 3000 an, beim Coffein mit Konzentrationen von mehr als 1 : 2000. Die histologischen Veränderungen sind, von der Destruktion abgesehen, reversibel. Die destruierten Muskelfasern werden regenerieren, wofern die Muskelkerne intakt sind; ist dies nicht der Fall, werden die Fasern resorbiert. Der destruierte Muskel ist hart; sonst aber rufen diese Stoffe keine Muskelsteifheit hervor. Die hervorgebrachten histologischen Veränderungen sind den angeführten Stoffen nicht eigen, sondern lassen sich auch durch andere, wie z. B. das Chloroform, hervorrufen.

2. Dieselben Zellenveränderungen, die bei Fröschen nachgewiesen worden sind, werden auch bei den übrigen Wirbeltieren gefunden. Bei Vögeln sind aber große Gaben erforderlich, und bei Säugetieren treten sie überhaupt nur ein, wenn eine Coffeinkonzentration von 2 % verwendet wird. Bei den übrigen Tierklassen scheinen diese Stoffe ohne irgendeinen Einfluß auf die kontraktile Substanz zu sein.

3. Es besteht kein Unterschied zwischen der Einwirkung des Coffeins auf die Muskulatur der R. esculenta und R. temporaria; dahingegen findet sich ein gewisser Unterschied zwischen der Empfänglichkeit des Nervensystems dieser beiden Tierarten, indem das Coffein bei der R. esculenta leichter Tetanus hervorruft als bei der R. temporaria, bei welcher vorzugsweise eine tonische Kontraktur der Muskeln entsteht.

4. Das Coffein erhöht die Kontraktionsfähigkeit des Muskels, wodurch sich wieder die Höhe der Muskelkurve steigert; im übrigen bewirkt aber das Coffein erst bei einer Konzentration von 1:4000 eine Veränderung der Form der Muskelkurve. Die entsprechende Grenze liegt, was das Theobromin anbelangt, bei 1:6000.

Es wurde nach Verabreichungen von Coffein und Theobromin keine Zunahme der Arbeitsleistung des gestützten Muskels gefunden. Dagegen wurde die Arbeitsleistung des nicht unterstützten Muskels erhöht.

VI.

Aus der medizinischen Poliklinik der Universität Straßburg i. E.
(Vorstand: Prof. Dr. Erich Meyer.)

Über die Beziehungen des Zuckerstiches zum sogen. Salzstich[1].

Von

Dr. med. **Paul Jungmann**,
jetzigem Assistenten der I. medizinischen Universitätsklinik (Kgl. Charité), Berlin.

Das Studium des Nebennierendiabetes hat von neuem das Interesse auf die Untersuchungen Claude Bernards[2]) und Eckhards[3]) hingelenkt und den von ihnen gefundenen Zusammenhang des sympathischen Nervensystems mit der Medulla oblongata bestätigt. Wenn zwar auch heute noch eine Einigung darüber nicht erreicht ist, ob die nach der Claude Bernardschen Piqûre auftretende Hyperglykämie und Glykosurie ihre Ursache hat in einer chemischen Wirkung des Nebennierenhormons auf die Leberzellen oder in einer direkten nervösen Beeinflussung der Leber, so ist doch in zahlreichen Experimentaluntersuchungen übereinstimmend gezeigt worden, daß zum Zustandekommen der Zuckerstichwirkung die Intaktheit des Nervus Splanchnicus unerläßlich ist. Neben der Bedeutung dieses Nerven und der Zuckerpiqûrestelle für die Funktion der Leber hatte indessen schon Claude Bernard auf die Beziehungen beider zur Nierenfunktion hingewiesen. Durch eine Piqûre dicht oberhalb der Zuckerstelle konnte er zuckerlose Polyurien erzeugen, und Eckhard

---

1) Die Arbeit ist mit Unterstützung der v. Recklinghausen-Stiftung ausgeführt worden, deren Kuratorium auch an dieser Stelle der wärmste Dank ausgesprochen sei.

2) Leçons de physiol. expérim. Paris 1855.

3) Beiträge zur Anat. u. Physiol. Bd. 4—6, 1869.

4) Bei einem Teil der Versuche unterstützte mich Herr cand. med. Fritz Landauer; er wird die betreffenden Protokolle in seiner demnächst erscheinenden Inauguraldissertation ausführlich wiedergeben.

hat, wie mehrere andere nach ihm, durch Verletzung des Kleinhirnwurms oder des Funniculus teres beim Kaninchen regelmäßig Hydrurien hervorrufen können. Ebenso konnte in eigenen früheren Untersuchungen[1]) gezeigt werden, daß die Piqûre an einer bestimmten Stelle des Funniculus teres die Nierenfunktion weitgehend beeinflußt. Es tritt danach Polyurie auf und in Verbindung damit, aber auch ohne diese, eine hochgradige prozentuale Steigerung der ausgeschiedenen Chloride, so daß man wohl von einem »Salzstich« zu sprechen berechtigt ist. Den gleichen Effekt hat die Durchschneidung des Splanchnikus, dagegen hebt die vorherige Durchtrennung dieses Nerven den Erfolg der Piqûre auf der zugehörigen Seite auf. Es war damit erwiesen, daß die von der Salzstelle hervorgerufene Wirkung auf der Bahn des Splanchnikus verläuft. Da nun aber auch die von der Zuckerstelle ausgehenden Einflüsse ihren Weg über den Splanchnikus nehmen, so mußte man die Frage aufwerfen, ob nicht durch die Zuckerpiqûre ebenfalls eine bestimmte Beeinflussung der Nierenfunktion zu erzielen war.

Die bisherigen Untersucher der Zuckerstichwirkung scheinen dieser Frage noch nicht nachgegangen zu sein. Nur Claude Bernard weist darauf hin, daß bei der Piqûre nicht nur die Qualität des ausgeschiedenen Urins verändert ist, sondern auch die Quantität. Er fand bei der Autopsie in vivo »die Niere während ihrer vermehrten Tätigkeit vergrößert und voller Blut«; er hat außerdem, wie schon hervorgehoben wurde, bereits beobachtet, daß Polyurie und Glykosurie unabhängig voneinander auftreten können. Über die chemische Beschaffenheit des Urins finden wir indessen auch bei ihm sonst nichts näheres mitgeteilt.

Die Untersuchungen, über die wir berichten, wurden ausschließlich an Kaninchen vorgenommen. Diese waren zunächst bei gleichmäßiger Nahrungszufuhr in bezug auf ihre Urinausscheidung mehrere Tage genau beobachtet worden. Als Nahrung erhielten sie außer Hafer täglich 100 ccm 10%iger Traubenzuckerlösung mit der Schlundsonde, ohne daß wir dabei allein jemals Glykosurie oder beträchtlicher Hyperglykämie beobachtet haben.

Die Ausführung des Zuckerstichs geschah nach der in unserer früheren Arbeit angegebenen Methode, jedoch mit dem Unterschied, daß wir von der Abtrennung der kurzen Nackenmuskeln vom Occiput absahen. Diese

---

1) Paul Jungmann und Erich Meyer, Experimentelle Untersuchungen über die Abhängigkeit der Nierenfunktion vom Nervensystem. Dieses Archiv Bd. 73, S. 49 (1913) und Paul Jungmann, Die Abhängigkeit der Nierenfunktion vom Nervensystem. Münchn. med. Wochenschr. 1913, Nr. 32.

wurden vielmehr nach Durchtrennung der Haut mit einem federnden Sperrhaken von der Mitte aus zur Seite gedrängt und so die Hinterhauptschuppe und die Membrana obturatoria zugänglich gemacht. Neben der Zeitersparnis hat diese Modifikation den Vorzug, fast ganz blutleeres Operieren zu ermöglichen. Der Zuckerstich wurde meist in Äthernarkose, in einigen Versuchen auch am nicht narkotisierten Tier ausgeführt, und zwar an der typischen Claude Bernardschen Stelle in der Medianlinie der Rautengrube, zwischen Acusticus- und Vaguskern. Dabei vermieden wir, um die Deutung der Erfolge nicht zu komplizieren, jede weitere Verletzung (Wurm usw.). Die richtige Lage des Zuckerstichs wurde jedesmal durch die Sektion kontrolliert.

Die Chlorbestimmung im Urin wurde nach Volhard, die Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl ausgeführt. Für die Ermittelung der Blutzuckerwerte kam die Bangsche Mikromethode zur Anwendung. Der Zuckergehalt im Urin wurde polarimetrisch und durch Gärung geprüft. Die Resultate, die wir so gewonnen haben, sind aus den folgenden Versuchsprotokollen ersichtlich:

Versuch 3.

Datum	Körpergewicht g	Flüssigkeitszufuhr ccm	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Δ	NaCl in %	NaCl in g	N in %	N in g	Bemerkungen
21./22. VI.	1600	100	78	1010	0,52	0,15	0,12	0,23	0,18	
22./23.	1600	100	78	1005	0,32	0,12	0,09	0,17	0,13	
23./24.	1600	100	42	1012	0,90	0,19	0,08	—	—	24. VI. Zuckerstich
24./25.	1600	100	175	1005 1018	—	0,22	0,40	0,49	0,86	Zucker 1,75 g
26./27.	1350	100	93	1010	1,18	0,11	0,10	0,01	0,01	

Versuch 4.

Datum	Körpergewicht g	Flüssigkeitszufuhr ccm	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Δ	NaCl in %	NaCl in g	Bemerkungen
25./26. VI.	1250	100	75	1006	0,35	Spuren	Spuren	
26./27.	1250	100	82	1016	0,18	0,09	0,08	27. VII. Zuckerstich
27./28.	1200	100	150	1008 1019	0,28	0,21	0,32	Zucker +
28./29.	1050	100	90	1010	0,65	0,21	0,19	

Versuch 5.

Datum	Körpergewicht g	Flüssigkeitszufuhr ccm	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Δ	NaCl in %	NaCl in g	Bemerkungen
29./30. VI.	1400	100	54	1016	0,71	0,152	0,082	
30./1. VII.	1420	100	70	1010	0,52	0,081	0,057	
								1. VII. Zuckerstich.
1./2.	1460	100	120	1017	0,75	0,362	0,434	Zucker 3,24 g

Versuch 10.

Datum	Körpergewicht g	Flüssigkeitszufuhr ccm	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Δ	NaCl in %	NaCl in g	Bemerkungen
22./23. VII.	1600	100	62	1005	0,30	0,105	0,065	
23./24.	1590	100	27	1022	0,96	0,087	0,023	
								24. VII. Zuckerstich
24./25.	1550	100	77 unvollständig	—	—	0,20	0,15 unvollständig	Zucker 0,89 g

Versuch 12.

Datum	Körpergewicht g	Flüssigkeitszufuhr ccm	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Δ	NaCl in %	NaCl in g	Bemerkungen
26./27. VII.	1700	100	65	1014	0,72	0,152	0,098	
27./28.	1650	100	36	1012	0,60	0,058	0,020	
28./29.	1650	100	105	1017	0,53	0,152	0,16	
								29. VII. Zuckerstich ohne Narkose
29./30.	1550	100	152	1015	0,83	0,34	0,52	Zucker 2,03 g

Versuch 15.

Datum	Körpergewicht g	Flüssigkeitszufuhr ccm	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Δ	NaCl in %	NaCl in g	Bemerkungen
14./15. IX.	1910	100	90	1010	0,52	0,19	0,11	
15./16.	1750	100	80	1010	0,78	0,22	0,178	
								16. IX. Zuckerstich
16./17.	1650	100	152	1012	**0,75**	**0,26**	**0,40**	Zucker 0,38 g
17./18.	1500	100	88	1009	0,50	0,164	0,140	

Das übereinstimmende Ergebnis aller dieser Versuche ist also, daß nach der Piqûre an der Claude Bernardschen Stelle während der nächsten Stunden nicht nur Glykosurie auftritt, sondern auch eine Zunahme der Harnmenge und eine beträchtliche Mehrausscheidung von Chlor in gesteigerter prozentualer Konzentration. Die Unterschiede gegenüber der Vorperiode sind um so deutlicher, je geringer die Chlorausscheidung während dieser gewesen ist. Aus diesem Grunde wählten wir auch regelmäßig die oben erwähnte äußerst kochsalzarme Ernährung der Tiere. In einigen Versuchen wurden nach dem Zuckerstich nicht nur die 24stündigen Gesamtmengen des Urins untersucht, sondern zum Nachweis des zeitlichen Ablaufs der Veränderungen in der Harnzusammensetzung auch einzelne Harnportionen, immer von mehreren Stunden zusammen, analysiert. Die Zunahme der prozentualen Konzentrationssteigerung der Chloride wird daraus für einige Fälle noch deutlicher. So wurde gefunden in Versuch 3:

Zuckerstich am 24. VI. 4 Uhr p. m.

Zeit	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	NaCl in %	NaCl in g	N in %	N in g	Zucker
4—7 h p. m.	25	1005	0,105	0,026	—	—	1%
7 h p. m.—8 h a. m. 25. VI.	110	1005	0,234	0,257	0,39	0,429	Spuren
8 h a. m.—4 h p. m.	40	1018	0,292	0,117	1,07	0,428	—

Zu Versuch 4. Zuckerstich am 27. VI., 5 Uhr p. m.

Zeit	Harnmenge ccm	NaCl in %	NaCl in g	Bemerkungen
5—7^{h}	24	0,315	0,075	Zucker +
7—8^{h} a. m. 28. VI.	110	0,164	0,180	Zucker —
8—5^{h} a. m.	16	0,397	0,063	

Versuch 10. Zuckerstich am 24. VII. 1913, 5 Uhr p. m.

Zeit	Harnmenge ccm	NaCl in %	NaCl in g	Zucker in %	Zucker in g
7—7,30^{h} p. m.	40	0,175	0,07	1,0	0,48
7,30—8^{h} a. m. 25. VII.	37	0,210	0,08	1,1	0,41

Versuch 12. Zuckerstich am 29. VII. 5 Uhr p. m.

Zeit	Harnmenge ccm	NaCl in %	NaCl in g	Zucker in %	Zucker in g
5—7^{h} p. m.	35	0,257	0,089	2,2	0,77
7—9^{h} a. m.	97	0,315	0,305	1,3	1,251
9—5^{h} p. m.	20	0,608	0,121	—	—

Versuch 15. Zuckerstich am 16. IX. 1913, 5 Uhr p. m.

Zeit	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Δ	NaCl in %	NaCl in g	Zucker in %	Zucker in g
5—7^{h} p. m.	20	1018	1,18	0,479	0,096	0,9	0,16
17. IX. 7—8,30^{h} a. m.	96	1007	0,51	0,164	0,171	0,2	0,19
8—5^{h} p. m.	36	1017	1,05	0,398	0,143	—	—

Wir sehen also, daß während der Absonderung der größten Harnmenge nicht auch die größte Chlorausfuhr stattfindet; und umgekehrt, daß die erhöhte Wasser- und Chlorausscheidung nicht mit der Zuckerausscheidung parallel läuft.

Vergleichen wir diese nach dem Zuckerstich gewonnenen Veränderungen in der Harnzusammensetzung mit den nach dem Salzstich erhaltenen, so sehen wir, abgesehen von der Glykosurie, nach

beiden Eingriffen ein ganz analoges Verhalten. Nicht nur die Polyurie ist charakteristisch für den Piqûrediabetes, sondern auch eine Hyperchlorurie mit Steigerung der prozentualen Konzentration.

Bei dem Versuch, eine Erklärung für dieses Verhalten zu finden, ist es nötig, zunächst den prinzipiellen Unterschied hervorzuheben, der zwischen dem Effekt des Zuckerstiches einerseits und dem des Salzstiches andererseits besteht. Das Wesentliche der Zuckerstichwirkung ist die Erzeugung einer Hyperglykämie; dagegen haben wir in unserer früheren Arbeit nachgewiesen, daß die Ursache der durch die Salzpiqûre hervorgerufenen Änderungen in der Harnzusammensetzung in nervös bedingten Vorgängen in der Niere selbst zu suchen ist, ohne daß die Blutzusammensetzung wesentliche Unterschiede erfährt. Es ist daher die Frage zu beantworten, ob die nach dem Zuckerstich auftretende, den Folgen des Salzstiches analoge Polyurie mit Steigerung der prozentualen Chlorkonzentration abhängig ist von dem Auftreten der Hyperglykämie oder ob es sich bei der Zuckerpiqûrewirkung um einen komplexen Vorgang handelt, derart, daß außer der nervösen Beeinflussung der Leberfunktion auch eine ebensolche für die Niere anzunehmen ist.

Es wäre zunächst denkbar, daß der nach der Zuckerpiqûre plötzlich und überreichlich aus dem Leberglykogen gebildete Zucker diuretisch auf die Niere wirkte und diese rein chemisch oder jedenfalls ohne Mitwirkung extrarenaler nervöser Faktoren zu gesteigerter Harnbildung veranlaßte. Eine derartige Annahme würde zwar eine Zunahme der Harnmenge erklären, und manche Formen der Polyurie beim menschlichen Diabetes sind sicherlich so aufzufassen. Nun geht aber schon aus den Untersuchungen Galeottis[1]) hervor, daß nach Infusionen hochkonzentrierter Zuckerlösungen die molekulare Konzentration des Urins abnimmt. In unseren Versuchen erfolgte nach dem Zuckerstich eine Steigerung derselben. Wir haben ferner oben bereits erwähnt, daß sowohl zeitlich als auch quantitativ die Zuckerausscheidung der vermehrten Wasserabgabe und prozentual gesteigerten Chlorausfuhr durch die Niere keineswegs parallel geht. Auch daraus ist mit Wahrscheinlichkeit der Schluß zu ziehen, daß die gefundenen Änderungen in der Harnzusammensetzung — Glykosurie auf der einen und erhöhte Wasser- und Chlorproduktion auf der anderen Seite — ursächlich unabhängig voneinander sein können. Diese Annahme ließ sich durch das Experiment noch weiter stützen.

1) Zit. nach Nagel, Handbuch der Physiologie. II.

Es ist seit langem bekannt, daß der Zuckerstich nur bei glykogenreichen Tieren zur Glykosurie führt. Auch wir machten die Erfahrung, daß bei gewöhnlicher Wasser- und Haferfütterung, zumal wenn die Tiere längere Zeit so gehalten worden waren, die Zuckerausscheidung trotz, wie die Sektion bewies, richtig ausgeführter Piqûre ausblieb. Nichtsdestoweniger trat aber auch in diesen Fällen die Polyurie und die prozentuale Mehrausfuhr an Chlor im Urin auf. Zwei derartige Versuche seien hier wiedergegeben.

Versuch 1.

Datum	Körpergewicht g	Flüssigkeitszufuhr ccm	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Δ	NaCl in %	NaCl in g	N in %	N in g	Bemerkungen
6./9. VI.	1850	100	38	1020	1,31	0,175	0,066	0,67	0,25	
9./10.	1850	100	42	1031	1,88	0,117	0,049	1,09	0,46	
										10.VI.13. Zuckerstich in Äthernarkose
10./11.	1800	100	166	—	—	0,213	0,354	0,39	0,60	Zucker 0*)
11./12.	1600	100	60	1016	0,93	0,09	0,054	0,57	0,34	
12./13.	1600	100	43	1018	1,20	0,14	0,060	0,75	0,32	

*) Harnmenge vom 10./11. nach dem Zuckerstich in Portionen:

von 5—7h p. m.	17 ccm,	0,27% NaCl	Zucker 0
» 7—8h a. m.	120 »	0,21 » »	Zucker 0
» 8—5h p. m.	29 »	0,19 » »	Zucker 0

Versuch 2.

Datum	Körpergewicht g	Flüssigkeitszufuhr ccm	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Δ	NaCl in %	NaCl in g	N in %	N in g	Bemerkungen
15./16. VI.	1400	100	110	1008	0,64	0,21	0,231	0,19	0,29	
16./17.	1350	100	36	1016	0,80	0,19	0,068	—	—	
										17.VI.13. Zuckerstich
17./18.	1370	100	156	1015	—	0,47	0,748	0,34	0,537	Zucker 0**)
18./19.	1150	100	112	1010	1,45	0,31	0,347	0,75	0,84	

**) Harnmenge vom 17./18. nach dem Zuckerstich in Portionen:

von 5—8h a. m.	110	1015	0,86	0,36	—	—	—	Zucker 0
» 8—5h p. m.	46	1015	1,68	0,77	—	—	—	Zucker 0

Umgekehrt ließ sich nachweisen, daß die Erhöhung des Blutzuckerspiegels an und für sich keine Änderung der Chlorausfuhr und keine wesentliche Zunahme der Harnmenge zur Folge hatte.

Diesem Zweck dienten, um die Bedingungen möglichst einfach zu gestalten, einmalige intravenöse Traubenzuckerinjektionen. Die entsprechenden Protokolle seien hier angeführt.

Versuch 45.

Datum	Körpergewicht g	Flüssigkeitszufuhr ccm	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Δ	NaCl in %	NaCl in g	N in %	N in g
14./15. II.	1770	100	70	1011	0,60	Spuren	Spuren	0,49	0,34
15./16.	1770	100	75	1011	0,84	0,07	0,05	0,51	0,38
16./17.	1750	100	80	1015	1,12	0,12	0,09	0,56	0,45

17. II. 14. 4,15^h p. m. 5 g Traubenzucker in 10 ccm Aqu. dest. gelöst, intravenös.
Blutzuckergehalt vor der Injektion 0,104%
» 4,30^h nach » » 0,56 %
» 5,30^h » » » 0,17 %
Urinmenge von 4,15—6^h 10 ccm mit 0,039% NaCl, Zucker: Spuren
» » 6,00—4^h 70 » » 0,070% NaCl, spez. Gew. 1016, Δ 1,46, Zucker negativ.

Aus dem Versuche geht also hervor, daß trotz vorübergehender beträchtlicher Hyperglykämie keine Zunahme der prozentualen Chlorausfuhr und in diesem Falle auch keine Zunahme der Harnmenge auftritt.

In einem weiteren Versuche ließ sich an einem und demselben Tier das verschiedene Verhalten der Harnzusammensetzung nach Zuckerinfusion und nach der Piqûre demonstrieren.

Versuch 41.

Datum	Körpergewicht g	Flüssigkeitszufuhr ccm	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Δ	NaCl in %	NaCl in g	N in %	N in g
1./2.II.	1600	100	35	1018	0,53	0,21	0,073	0,82	0,29
2./3.	1650	100	38	1016	1,26	0,15	0,057	0,63	0,24
3./4.	1650	100	70	1013	1,03	0,22	0,15	0,52	0,36

4. II. 14. 4h p. m. 2,5 g Traubenzucker in 5 ccm physiolog. NaCl-Lösung gelöst intravenös

Blutzucker vor der Injektion 0,10%
» nach » » 6h p. m. 0,16%

Urinmenge von 4—6h 70 ccm, 1004 spez. Gew., 0,025% NaCl, 0,11% N, Zucker: Spuren
» » 6—4h 68 ccm, 1020 spez. Gew., 0,198% NaCl, Zucker negativ

8./9.	1450	100	60	1012	0,67	0,175	0,105	0,453	0,272
9./10.	1450	100	36	1020	1,45	0,105	0,038	0,840	0,302
10./11.	1450	100	25	1029	1,51	0,111	0,028	0,96	0,24

11. II. In Äthernarkose Zuckerstich um 4h p. m.

Blutzucker vor Beginn der Operation 0,11%
» nach Eröffnung des IV. Ventrikels 0,20%
» » dem Zuckerstich 4,30h 0,36%
» » » » 5,20h 0,40%
» » » » 8,00h 0,54%

Urinmenge von 4—7h 7 ccm, 0,234% NaCl, Zucker 6,5%
» » 7—4h 25 ccm, spez. Gew. 1037, Δ 1,42, 0,117% NaCl, Zucker +

Wir sehen also, daß nach der Zuckerinfusion zwar eine geringe Zunahme der Harnmenge einsetzt, daß dagegen die Chlorkonzentration unbeeinflußt bleibt. Die einige Tage später ausgeführte Zuckerpiqûre hat indessen ein Ansteigen der prozentualen Chlorausscheidung wie auch in allen übrigen Versuchen zur Folge. Bemerkenswert ist ferner, daß in diesem Falle die Polyurie nach dem Zuckerstich ausblieb. Die Unabhängigkeit der Wasser- und Chlorabgabe voneinander tritt also wiederum deutlich zutage.

Die beiden zuletzt angeführten Versuche illustrieren außerdem das verschiedene Verhalten der Blutzuckerkurven nach Zuckerinfusion und Piqûrediabetes. Bei diesem erreicht, wie E. Neubauer[1]) kürzlich wieder gezeigt hat und wie wir auch in allen daraufhin untersuchten Fällen gefunden haben, die Hyperglykämie erst nach 2 bis

1) Biochem. Zeitschr. Bd. 43, 1912, S. 325.

4 Stunden das Maximum, um dann allmählich zu verschwinden. Nach der Zuckerinjektion ist dagegen schon sehr bald wieder das normale Blutzuckerniveau vorhanden, und die Glykosurie ist bei den angewandten Dosen nur sehr gering. Auf dieses Verhalten hat schon Naunyn[1]) vor langer Zeit aufmerksam gemacht und viele nach ihm (Kausch[2]), Schreiber[3]) u. a.) haben ähnliche Resultate mitgeteilt. Die veränderten Bedingungen für die Harnabsonderung (Hyperglykämie) sind also in beiden Fällen zeitlich sehr verschieden begrenzt.

Indessen konnten wir für den Milchzucker, der als blutfremder Körper nach intravenöser Injektion vom normalen Menschen fast quantitativ, und zwar erst in 5—8 Stunden wieder ausgeschieden wird, zeigen, daß auch eine mehrere Stunden andauernde Hyperglykämie die prozentuale Chlorkonzentration im Urin nicht beeinflußt.

Ein gesunder 20jähriger Mann wurde mehrere Tage hindurch gleichmäßig ernährt. Auch die Flüssigkeitszufuhr war zeitlich und quantitativ genau fixiert. Die Urinmengen und die Chlorausscheidung waren mehrere Tage konstant.

Am 16. II. 14 erhielt er um 9 Uhr a. m. 20 ccm einer 10%igen Milchzuckerlösung intravenös injiziert.

Von	9—12	Uhr	wurden	ausgeschieden	101	ccm	Urin	mit	0,421% NaCl.
»	12—2	»	»	»	262	»	»	»	0,105% »
»	2—4	»	»	»	153	»	»	»	0,090% »
»	4—5	»	»	»	222	»	»	»	0,047% »

Die Milchzuckerausscheidung war um 4 Uhr a. m. beendet und betrug im ganzen 1,62 g.

Am Vergleichstage wurden ausgeschieden

von	9—12	Uhr	160	ccm	Urin	mit	0,456% NaCl,
»	12—2	»	400	»	»	»	0,070% »
»	2—4	»	190	»	»	»	0,117% »
»	4—5	»	185	»	»	»	0,304% »

Aus den zuletzt angeführten Versuchen ist also zu schließen, daß die Änderung in der chemischen Beschaffenheit des Blutes, die Hyperglykämie, nicht die Ursache für die nach dem Zuckerstich gefundene Polyurie und Hyperchlorurie sein kann. Es gewinnt daher die zweite oben angedeutete Annahme an Wahrscheinlichkeit, daß bei der Ähnlichkeit der Resultate die Ursache auch für die nach dem Zuckerstich auftretende Polyurie und Steigerung der Chlorausfuhr,

1) Arch. f. exper. Path u. Pharmakol. Bd. 3, 1875, S. 87.
2) Deutsche med. Wochenschr. 1911, S. 8.
3) Therapie der Gegenwart 1913, S. 195.

genau wie wir es für die Wirkung des Salzstiches nachweisen konnten, in einer spezifisch nervösen, vom Zentralorgan ausgehenden Funktionsänderung der Niere selbst zu suchen ist.

Tatsächlich geht nun aus allen unseren Protokollen hervor, daß sämtliche wesentlichen nach dem Salzstich eintretenden Änderungen in der Nierenfunktion und deren Folgen auf den Gesamtorganismus auch durch den Zuckerstich zu erzielen waren. So zeigen die mitgeteilten Tabellen, daß der zeitliche Verlauf und die quantitativen Verhältnisse der Nierenfunktionsänderungen nach beiden Eingriffen einander ganz ähnlich sind. Es ließ sich ferner, was uns zu betonen von Wichtigkeit scheint, zeigen, daß auch von der Zuckerstelle aus am gleichen Tier durch eine zweite Piqûre wiederum die gleichen Erscheinungen hervorzurufen waren.

Versuch 4.

Datum	Körpergewicht g	Flüssigkeitszufuhr ccm	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Δ	NaCl in %	NaCl in g	Bemerkungen
25./26. VI.	1250	100	75	1006	0,35	Spuren	Spuren	
26. 27.	1250	100	82	1006	1,18	0,093	0,08	
								27.VI. I. Zuckerstich
27./28.	1200	100	150	1019	0,28	0,21	0,32	(Vgl. S. 124)
28./29.	1050	100	90	1010	0,65	0,21	0,19	
29./30.								Urin fehlt
1./2. VII.	1000	100	117	—	—	0,32	0,36	1.VII. II. Zuckerstich

Vom 1./2. I. Portion von 5—8h p. m. 95 ccm spez. Gew. 1005 NaCl 0,234%.
II. Portion von 8—5h p. m. 22 ccm spez. Gew. 1019 NaCl 0,737%.

Wir haben außerdem Belege dafür angeführt, daß auch nach dem Zuckerstich Chlor- und Wasserelimination durch die Niere unabhängig voneinander verlaufen; wir haben einen Fall erwähnt (Versuch 41, S. 131), in dem allein eine Hyperchlorurie ohne Polyurie auftrat; in einem anderen (vergleiche folgende Tabelle) haben wir das umgekehrte Verhalten, nur Polyurie ohne prozentual vermehrte Chlorausscheidung, beobachtet.

Versuch 11.

Datum	Körpergewicht g	Flüssigkeitszufuhr ccm	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Δ	NaCl in %	NaCl in g	Bemerkungen
22./23. VII.	1700	100	68	1011	0,87	0,210	0,142	
23./24.	1700	100	96	1006	0,43	0,198	0,190	24. VII. Zuckerstich
24./25.	1700	100	152	1011	0,66	0,191	0,291	4,6% Zucker während der ersten beiden Stunden nach dem Zuckerstich

In allen Fällen ergibt sich aus der Körpergewichtskurve, bei Konstanz der Flüssigkeitszufuhr, daß auch die nach dem Zuckerstich auftretende Polyurie eine primäre ist. Die Blutkonzentration war dementsprechend nach Beendigung der Polyurie gegenüber der Vorperiode mehr oder weniger erhöht. Indessen finden wir auch in diesen Versuchen wieder genau, wie nach dem Salzstich unmittelbar nach der Piqûre, d. h. kurz nach dem Einsetzen der vermehrten Urinausscheidung, eine Blutverdünnung.

Einen Unterschied in der Wirkung des Salzstiches und des Zuckerstiches fanden wir nur im Verhalten des Blutdruckes. Dessen Änderungen auch unter der Einwirkung der Zuckerpiqûre zu studieren, war aus mehreren Gründen wichtig. In unserer früheren Arbeit haben wir gezeigt, daß nach dem Salzstich regelmäßig eine kurz dauernde Blutdrucksenkung einsetzt, deren Dauer ungefähr mit der Latenzzeit, die bis zum Auftreten der charakteristischen Nierenveränderungen vergeht, übereinstimmt. Da später der Blutdruck auf der normalen Höhe blieb, waren wir zu dem Schlusse berechtigt, daß Änderungen im allgemeinen Kreislauf keinen Einfluß auf die Nierentätigkeit haben konnten. Es war jedoch a priori die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß die nach der Salzpiqûre einsetzende Blutdrucksenkung das Zustandekommen der stets beobachteten Blutverdünnung veranlaßte (Veil[1]). Man hätte sich dann den Vorgang so zu denken, daß die Blutdrucksenkung verursacht sei oder begleitet wäre von einer Gefäßerweiterung. Wenn diese Vorstellung richtig wäre, so müßte auch die nach der Zuckerpiqûre beobachtete Hydrämie mit einer Blutdrucksenkung einhergehen.

1) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 113, 1914, S. 226.

Das Verhalten des Blutdrucks nach dem Zuckerstich ist ferner von Bedeutung für die Frage, welche Rolle die Nebenniere beim Zustandekommen der Piqûreglykosurie spielt. Die allgemeine Ansicht ging lange Zeit dahin, daß die Hyperglykämie die Folge einer Adrenalinämie sei, die durch nervöse Reizung der Nebenniere verursacht wäre. Der vermehrte Adrenalingehalt des Blutes müßte dann in einer Blutdrucksteigerung nach dem Zuckerstich seinen Ausdruck finden. In der Tat erhielt E. Neubauer[1]) in zahlreichen Versuchen (auch am urethanisierten Tier) beträchtliche Blutdrucksteigerungen. Demgegenüber fanden Trendelenburg und Fleischhauer[2]) nur am nicht narkotisierten Tier nach der Piqûre ein Ansteigen des Blutdrucks. Sie nehmen an, daß es sich hierbei um eine Mitreizung des Krampf- und Vasomotorenzentrums handelt, die durch die Narkose ausgeschaltet werden kann; eine Hormonwirkung der Nebenniere als Folge des Zuckerstichs anzunehmen, sei daher unbegründet.

In unseren hierauf bezüglichen Versuchen arbeiteten wir stets an mit Urethan narkotisierten Tieren (etwa 1,75 g Urethan pro Kilogramm).

Die Tiere waren bei der gewöhnlichen Ernährung während einer Vorperiode von mehreren Tagen auf gleichmäßige Urinausscheidung gebracht worden.

Vor dem Anschluß an das Kymographion wurde die Blase freigelegt, eine Kanüle eingebunden, so daß die Abgrenzung des ausgeschiedenen Urins jederzeit leicht möglich war. Als Beispiel seien einige Versuche hier angeführt.

Versuch 18. Kaninchen von 2050 g. 7. X. 13.

3,00 Uhr Beginn der Narkose.
4,20 » Einbinden der Blasenkanüle, Freilegung der Carotis, Anschluß an das Kymographion.
5,24 » Zuckerstich,
Blutdruck steigt um 10 mm Hg, ist
5,40 » wieder normal.
6,15 » Salzstich; danach geringe Blutdrucksenkung, die nach wenigen Minuten wieder ausgeglichen ist.
Nach dem Zuckerstich starke Glykosurie.

Versuch 19. Kaninchen von 1700 g. 3. X. 13.

Vorbereitungen wie im letzten Versuch.
Im Blasenurin **0,035%** **NaCl**, Zucker 0.

4,32 Uhr 1. Zuckerstich: danach Blutdrucksteigerung um 35 mm Hg, einige Minuten später setzt die Diurese ein. Harn sehr dünn und hell, rasche Tropfenfolge.
5,00 Uhr Blutdruck wieder in normaler Höhe.
Im Urin: Zucker ++, **0,819%** **NaCl.**

1) a. a. O. 2) Zeitschr. f. d. ges. experim. Medizin Bd. 1, 1913, S. 369.

5,03 » Salzstich: sogleich danach Blutdrucksenkung um 18 mm Hg.
Ausgleich derselben um 5,05 Uhr, starke Salivation.
5,15 » 2. Zuckerstich,
unmittelbar danach ganz kurz dauernder geringer Abfall,
dann Blutdrucksteigerung um 32 mm Hg.
5,20 » Exitus.

Versuch 22. Kaninchen von 1400 g. 27. X. 13.
Vorbereitung wie gewöhnlich.
Im Blasenurin **0,128% NaCl**, Zucker 0.

4,00 Uhr Zuckerstich: Blutdruck sinkt danach um 5 mm Hg.
4,04 » Blutdruck wieder normal.
4,00—5,00 Uhr Urin dünner und heller, raschere Tropfenfolge.
Zucker ++, **0,562% NaCl.**
5,00 Uhr Salzstich: Blutdruck sinkt um 8 mm Hg,
5,03 » steigt dann wieder auf die normale Höhe.
5,00—6,00 Uhr Zucker ++, **0,614% NaCl.**

Aus den angeführten Blutdruckversuchen geht also hervor, daß auch am narkotisierten Tier nach dem Zuckerstich eine Blutdrucksteigerung auftreten kann. Versuch 22, bei dem eine kurzdauernde Senkung eintrat, zeigt aber, daß die Drucksteigerung für den Zuckerstich keineswegs gesetzmäßig ist. Auch aus dem Verlauf der Kurven, dem sofortigen Anstieg nach der Piqûre, der kurzen Dauer und dem geringen Grad der Hebung glauben wir mit Trendelenburg und Fleischhauer folgern zu können, daß die Annahme einer erhöhten Adrenalinproduktien als Ursache für die Blutdruckzunahme und die mehrstündige Glykosurie nicht ausreicht. Vielmehr gewinnt die Annahme einer nervösen Beeinflussung der Leber selbst infolge der Zuckerpiqûre, für die neuerdings noch andere Gründe geltend gemacht worden sind, auch durch unsere Befunde eine Stütze[1]).

Was die Frage der Entstehung der Hydrämie nach dem Zuckerstich betrifft, so geht aus unseren Versuchen hervor, daß Veränderungen im allgemeinen Kreislauf, etwa in der oben erörterten Weise, nicht dafür verantwortlich zu machen sind. Denn wir beobachteten nach dem Salzstich Blutdrucksenkung und Hydrämie, nach dem Zuckerstich meist eine Blutdrucksteigerung und ebenfalls eine Blutverdünnung, wenn eine ausgiebige Polyurie einsetzt. Man könnte eher daran denken, die Ursache für die Hydrämie in der unter dem Einfluß des Nervensystems plötzlich veränderten Tätigkeit der Niere selbst zu suchen, und wir hätten dann hier einen ähnlichen Mechanismus vor uns, wie ihn Veil[2]) bei der Entwässerung der Ödematösen

1) Vgl. auch die inzwischen erschienenen Arbeiten von Freund und Marschand. Dieses Archiv 76, S. 311 und 324, 1914.

2) a. a. O.

gefunden hat. Man müßte sich dann vorstellen, daß die Elimination von Wasser durch den Harn durch die Gewebsfluxion nach dem Blut hin zunächst überkompensiert würde.

Das einfache Ergebnis unserer bisherigen Versuche ist, daß durch die gewöhnliche Claude Bernardsche Piqûre außer einer Beeinflussung der Leberfunktion auch die Nierentätigkeit auf nervösem Wege eine Änderung erfährt, die durchaus mit der Wirkung des Salzstichs übereinstimmt. Diese Erfahrung führt notwendigerweise zu der Vorstellung, daß die Bahnen, die an der »Salzstelle« getroffen werden, mit denjenigen in Beziehung treten müssen, deren Verletzung zur Hyperglykämie führt. Als den Ort ihrer nächsten Berührung haben wir die Claude Bernardsche Zuckerstelle zu betrachten. Claude Bernard[1]) selbst erwähnt schon, daß es gelegentlich gelingt, »die Wirkung auf die renale und die hepatische Sekretion voneinander zu trennen«. Es gelang auch uns, im Experiment diesen Nachweis zu führen.

Versuch 8.

Datum	Körpergewicht g	Flüssigkeitszufuhr ccm	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Δ	NaCl in %	NaCl in g	N in %	N in g	Bemerkungen
12./13. VII.	1700	100	65	1014	0,93	0,093	0,060	0,431	0,280	
13./14.	1700	100	110	1010	0,77	0,081	0,089	0,382	0,42	
14./15.	1600	100	104	1007	0,89	0,099	0,102	0,453	0,471	
										15. VII. Zuckerstich mit feinem Starmesserchen
15./16.	1600	100	128	1002	0,64	0,283	0,363	0,372	0,478	Zucker 0
I. Harnportion 5—7h p. m., 18 ccm, 0,381% NaCl, Zucker 0										
II. » 7—8h a. m., 110 ccm, 0,269% NaCl, Zucker 0										
										16. VII. Piqûre an der gleichen Stelle mit dickerem Instrument
16./17.	1550	100	88 unvollständ.	—	—	0,217	0,191	0,375	0,33	Zucker + +
I. Harnportion 5—7h p. m., 18 ccm, 0,497% NaCl										
II. » 7—8h a. m., 70 ccm, 0,146% NaCl										

1) a. a. O.

Versuch 9.

Datum	Körpergewicht g	Flüssigkeitszufuhr ccm	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Δ	NaCl in %	NaCl in g	N in %	N in g	Bemerkungen
12./13. VII.	1800	100	55	1017	1,22	0,128	0,070	0,021	0,330	
13./14.	1800	100	130	1009	0,72	0,070	0,091	0,358	0,465	
14./15.	1700	100	100	1006	0,35	0,081	0,081	0,163	0,163	
15./16.	1600	100	132	1004	0,27	0,258	0,331	0,139	0,184	15.VIII. Zuckerstich mit feinem Starmesserchen Zucker 0
I. Harnportion 5—7h p. m., 22 ccm, 0,187 NaCl, Zucker 0										
II. » 7—8h p. m., 110 ccm, 0,264 NaCl, Zucker 0										
16./17.	1550	100	18 unvollständ.	—	—	0,175	0,014	—	—	16. VII. Zuckerstich mit dikkem Instrument Zucker + + 0,3%

Die beiden Versuche zeigen also, daß die erste Verletzung der Claude Bernardschen Stelle zwar die Nierentätigkeit beeinflußte, es kam zu Polyurie und zu prozentual und absoluter Mehrausfuhr von Chlor im Urin, die Glykosurie blieb indessen aus. Die Wiederholung der Operation am gleichen Tier mit ausgiebigerer Verletzung der fraglichen Gegend in der Medulla oblongata führte dann neben dem gleichen Effekt auf die Funktion der Nieren auch zum Diabetes.

Da es möglich war, zentral die komplexe Wirkung der gewöhnlichen Zuckerpiqûre in ihre beiden Komponenten zu zerlegen, so war zu erwarten, daß es gelingen würde, auch von der Peripherie

aus experimentell bald nur den Einfluß auf die Niere, bald nur den auf die Leber zu veranschaulichen. Wir haben in unserer ersten Arbeit den Nachweis geführt, daß die Wirkung der Piqûre an der Salzstelle die Intaktheit des Nervus Splanchnikus voraussetzt, und wir wissen schon seit Claude Bernard und Eckhard, daß auf dem gleichen Wege, ob direkt oder indirekt bleibe hier unentschieden, der Reiz zur Leber geleitet wird. Wir müssen also im Splanchnikus zweierlei funktionell differente Fasergattungen annehmen, die zunächst miteinander verlaufen, um dann getrennt den betreffenden Erfolgsorganen zuzustreben.

Durch eine Versuchsanordnung, die den Einfluß des Nervus Splanchnikus auf die Niere beseitigte, andererseits aber die nervöse Versorgung der Leber und der Nebenniere unverändert bestehen ließ, muß sich aber zeigen lassen, daß die Zuckerpiqûre in diesem Falle in ihrer Wirkung auf die Niere erfolglos bleibt, während es doch noch zur Zuckerausscheidung kommt. Diese ist eben nur von der Hyperglykämie abhängig und die Niere wirkt dabei lediglich als Filter. Die früher von uns geübte Methode der Splanchnikusdurchschneidung in seinem Hauptstamm nach dem Durchtritt durch das Zwerchfell war für diesen Zweck nicht brauchbar; vielmehr war ein umso eindeutigeres Resultat zu erwarten, je distaler die Unterbrechung stattfand. Wir benutzten daher die von Baylіß[1]) angegebene Methode der totalen Nierenentnervung. Die gleichzeitige Ausschaltung der Vaguswirkung auf die Niere mußte für unseren Fall irrelevant sein. Die Nieren wurden jedesmal in einer Voroperation von einem Dorsalschnitt aus freigelegt, der Hilus vorgelagert und mit konzentrierter Phenollösung bepinselt.

Nach unseren Kenntnissen vom Einfluß des Nervus Splanchnicus auf die Nieren war zu erwarten, daß die Entnervung an sich schon Veränderungen in der Chlor- und Wasserausscheidung zur Folge hatte. In der Tat beobachteten wir in den betreffenden Versuchen, ähnlich wie Rohde und Ellinger[2]) und Asher und Pearce[3]), Zunahme der Harnmenge und Steigerung der prozentualen Chlorausscheidung. Der Hauptversuch, die Zuckerpiqûre, konnte also erst dann vorgenommen werden, nachdem wieder Konstanz der Urinausscheidung eingetreten war.

Als Beispiel seien folgende Versuchsprotokolle angeführt:

---

1) Journ. of Physiol. 1902.
2) Zentralbl. f. Physiol. 1913.
3) Zeitschr. f. Biol. Bd. 63, 1913, S. 83; Zentralblatt für Physiol. Bd. 27, 1913, S. 584.

Versuch 23.

Datum	Körpergewicht g	Flüssigkeitszufuhr ccm	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Δ	NaCl in %	NaCl in g	N in %	N in g	Bemerkungen
28./29. IX.	1450	100	55	1011	0,92	0,175	0,096	0,537	0,259	
29./30.	1500	100	64	1007	0,37	0,128	0,081	0 487	0,311	30. X. Entnervung beider Nieren
30./31.	1450	100	82	1010	0.94	0,280	0,229	0,537	0,440	
31./1. II.	1450	100	43	1017	1,20	0,152	0,065	0,968	0,416	
1./2.	1330	100	95	1010	1,49	0,140	0,133	0,425	0,403	
2./3.	1330	100	82	1010	0,67	0,117	0,096	0,448	0,367	
3./4.	1250	100	82	1008	0,69	0,134	0,109	0,448	0,367	

3. XI. In Äthernarkose: Freilegung der Blase, Einbinden der Kanüle. Im Blasenharn 0,134% NaCl
3,45h Salzstich. Danach zunächst kein Urin
4,25h langsam
Harnsekretion beginnt. Zucker 0
4,15h Zuckerstich
4,25—7,30h 3 ccm Urin, Zucker + +, NaCl 0,117%

Versuch 24.

Datum	Körpergewicht g	Flüssigkeitszufuhr ccm	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Δ	NaCl in %	NaCl in g	N in %	N in g	Bemerkungen
5./6. XI.	1460	100	85	1009	0,70	Spuren	Spuren	0,69	0,59	
6./7.	1400	100	56	1008	0,57	Spuren	Spuren	0,76	0,42	7. XI. Entnervung beider Nieren
7./8.	1400	100	57	1018	1,17	0,210	0,119	0,78	0,45	
8./9.	1400	100	140	1010	0,45	0,035	0,049	0,54	0,76	
9./10.	1280	100	80	—	—	0,163	0,130	—	—	

10. XI. In Äthernarkose: Freilegung der Blase, Einbinden der Kanüle
3,05—4,36h 1,5 ccm Urin, 0,465% NaCl, Zucker 0
4,36h Salzstich
4,36—5,36h Keine Polyurie, 1,3 ccm Urin, 0,351% NaCl
5,36h Zuckerstich
5,35—6,36h Keine Polyurie, 1,3 ccm Urin, 0,351% NaCl, Zucker + +

Die Resultate dieser Versuche sind in mehrfacher Beziehung bemerkenswert. In beiden angeführten Fällen haben wir bei entnervten Nieren zuerst den Salzstich ausgeführt. Wir haben danach niemals Änderungen in der Harnzusammensetzung beobachtet und sehen hierin eine Bestätigung unserer Annahme, daß die nach der Piqûre eintretenden Nierenwirkungen nur auf nervösem Wege zustande kommen können. Wie weit darin ein Gegensatz besteht zu den Befunden Schlayers[1]), der in einigen Versuchen nach Verletzung des Kleinhirnwurmes trotz vorheriger Nierenentnervung noch Polyurien erhalten hat, muß noch unentschieden bleiben. Es ist bisher nicht aufgeklärt, ob die Polyurie nach Kleinhirnverletzung ihrem Wesen nach überhaupt mit der nach dem Salz- und Zuckerstich beobachteten identisch ist, zudem zeigt unser Versuch 24, daß die nach der Entnervung einsetzende Vermehrung der Harnmenge gelegentlich erst am zweiten Tage deutlich wird, und es ist daraus ersichtlich, daß eine etwa an diesem Tage vorgenommene Piqûre zu unrichtiger Deutung der Erfolge hätte führen müssen. Ein weiterer Gegengrund gegen die Auffassung Schlayers, der nach seinen Versuchen die Polyurie auf eine durch die Verletzung ins Blut gelangende diuretisch wirkende Substanz zurückführen möchte, scheint uns das Resultat eines zur Entscheidung dieser Frage angestellten Versuches zu sein. Wir entnahmen einem Tier, während es sich im Stadium der Polyurie befand, Blut aus der Carotis und injizierten es einem anderen sogleich defibriniert in die Vene. Die Harnmenge und Harnzusammensetzung blieb danach unbeeinflußt.

Bei vorheriger Entnervung der Nieren blieb also der Erfolg der Piqûre auf die Niere aus. Die zweite Komponente des Zuckerstichs, die Einwirkung auf die Leberfunktion, wurde dadurch nicht berührt, und dementsprechend beobachteten wir jedesmal Glykosurie. Es erscheint danach unsere Annahme gerechtfertigt, daß im Splanchnikus sowohl für die Leber als auch für die Niere bestimmte Fasern vorhanden sind, die durch die Piqûre beide getroffen werden.

Eine weitere wesentliche Stütze gewinnt diese Auffassung aber dadurch, daß wir umgekehrt auch die durch die Zuckerpiqûre hervorgerufene Beeinflussung der Leberfunktion eliminieren konnten, ohne gleichzeitig die Niere in ihren nervösen Verbindungen anzugreifen. Die Grundlage für diese Versuche bildeten die Feststellungen Nishis[2]) und Pollaks[3]) über

1) Verhandl. d. deutsch. Kongr. f. inn. Med. Bd. 30, 1912, S. 225.

2) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 61, 1909, S. 186 u. 401.

3) Ebenda Bd. 61, 1909.

den Mechanismus der Diuretinglykosurie. Sie fanden, daß nach Diuretininjektionen beim Kaninchen regelmäßig Hyperglykämie auftritt, daß diese nach Nebennierenexstirpation und Splanchnikusdurchschneidung ausbleibt und somit eine weitgehende Analogie mit der Zuckerstichwirkung besteht. Interessanterweise fehlte die Hyperglykämie und Glykosurie aber auch schon nach Durchschneidung nur eines, und zwar des linken Splanchnikus, da dieser Nerv beim Kaninchen beide Nebennieren versorgt. Wenn nun die Annahme, daß Zuckerpiqûre und Diuretininjektion die gleiche Wirkung haben, zu Recht bestehen sollte, so mußte nach alleiniger Durchschneidung des linken Splanchnikus auch der Zuckerstich unwirksam sein.

In zahlreichen Versuchen konnten wir nachweisen, daß tatsächlich allein die linkseitige Splanchnikotomie den Piqûrediabetes verhindert.

Als Beispiel sei folgender Versuch angeführt:

Versuch 45.

Datum	Körpergewicht g	Flüssigkeitszufuhr ccm	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Δ	NaCl in %	NaCl in g	N in %	N in g	Bemerkungen
8./9. III.	1810	100	—	1048	2,08	0,059	—	1,86	—	
9./10.	1900	100	85	1015	0,83	0,023	0,019	0,82	0,69	9. III. linker Splanchnikus durchschnitten
10./11.	1850	100	95	1015	0,52	0,023	0,022	0,60	0,57	
11./12.	1750	100	110	1005	0,35	0,05	0,055	0,55	0,61	
12. III. 4h p. m. Zuckerstich										
Blutzucker vor dem Zuckerstich						0,108				
» nach » »				4,20h		0,115				
» » » »				5,25h		0,139				
» » » »				6,20h		0,111				
12./13.	I. Urinportion 4—8h, 23 ccm, 0,081% NaCl, Zucker 0									
	II. Urinportion 8—4h, 58 ccm, 0,023% NaCl, Zucker 0, Spez. Gew. 1010, Δ 0,65, N 0,84%									
13./14.	1050	100	65	1012	0,93	NaCl Spuren		0,55	0,36	

Es tritt also nur eine ganz geringfügige, kurzdauernde, offenbar durch die Operation bedingte Blutzuckersteigerung auf, Glykosurie fehlt. Der Versuch demonstriert ferner, daß nach der einseitigen Splanchnikotomie, wenn der Harn beider Nieren nicht getrennt aufgefangen wird, die Unterschiede in der Nierenfunktion beider Seiten

nicht zutage treten. Es stimmt dieses Verhalten mit unseren früher mitgeteilten Erfahrungen überein. Grek[1]) und Rohde und Ellinger erwähnen ähnliches. In gleicher Weise wird bei dieser Versuchsanordnung auch die Wirkung des Zuckerstichs auf die Niere verschleiert.

Nur zweimal haben wir nach vorausgegangener linkseitiger Splanchnikotomie infolge des Zuckerstichs noch Glykosurie auftreten sehen. Die Ursache ließ sich bei der Sektion durch die Präparation des Splanchnikus feststellen. In dem einen Falle lag die Durchschneidungsstelle nnterhalb des Punktes, an dem der Nerv sich in seine Äste aufgespaltet; ein dorsal und lateral gelegener, direkt zur Nebenniere ziehender Zweig war erhalten geblieben.

In dem anderen Falle war das Resultat der Präparation ganz besonders wichtig, weil er einen zunächst unerklärlichen Befund verständlich machte. Das betreffende Versuchsprotokoll sei hier wiedergegeben.

Versuch 44.

Datum	Körpergewicht g	Flüssigkeitszufuhr ccm	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Δ	NaCl in %	NaCl in g	N in %	N in g	Bemerkungen
13./14. II.	1600	100	75	1009	0,59	0,035	0,026	0,610	0,46	
14./15.	1640	100	40	1016	0,79	0,082	0,033	0,806	0,32	
15./16.	1700	100	63	1016	0,68	0,047	0,029	0,672	0,42	
16.										Linker Splanchnikus durchschnitten, linke Niere exstipiert
16./17.	1650	100	164	1004	0,50	0,351	0,576	0,151	0,25	
17./18.	1530	100	68	1018	1,29	0,140	0.092	0,66	0,44	
18./19.	1450	100	75	1011	0,99	0,234	0,176	0,64	0,48	
19./20.	1440	100	130	1004	1,51	0,070	0,090	0,27	0,35	
20./21.	1310	100	70	1008	0,50	Spuren	Spuren	0,34	0,24	
21./22.	1200	100	83	1010	0,79	0,012	0,099	0,32	0,27	
22./23.	1200	100	50	1003	0,31	Spuren	Spuren	0,17	0,09	
23. II. Zuckerstich 3,40 h p. m.										
23/24. I. Portion 4 bis 6,30 h,			35	1020	1,68	0,222				Zucker im Urin 0,6%
II. Portion 6,30—4 h			100	1008	0,76	0,164				Zucker im Urin Spuren

Blutzucker vor dem Zuckerstich 3,45 h = 0,11 %
» nach » » 5,30 h = 0,22 %
» » » » 5,30 h = 0,28 %
» » » » 6,30 h = 0,38 %

Nach der Durchschneidung des Splanchnikus und der Exstirpation der betreffenden Niere war eine erhebliche Polyurie und Vermehrung der Chlorausfuhr aufgetreten, während in allen anderen Versuchen die gleiche Operation die Funktion der restierenden Niere unbeeinflußt ließ. Der später ausgeführte Zuckerstich hatte Polyurie, Zunahme der prozentualen

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 68, S. 305. 2) a. a. O.

und absoluten Chlorausfuhr **und** Glykosurie zur Folge. Bei der Präparation fand sich unmittelbar an der Durchschneidungsstelle von dem proximalen Ende des Splanchnikus ausgehend eine nicht durchschnittene Faser, die mit dem Ganglion coeliacum in Verbindung stand. Es ist anzunehmen, daß der Durchschneidungsreiz auf diesem Wege zur anderen Niere vermittelt wurde und hier die nach der Splanchnikotomie sonst nur auf derselben Seite auftretenden Funktionsänderung auslöste. Auf dem gleichen Wege muß sich nach dem Zuckerstich die Wirkung auf die Nebenniere oder die Leber ausgebreitet haben.

Wir nahmen daher in allen späteren Versuchen die Durchschneidung unmittelbar nach dem Austritt des Nerven aus der Bauchhöhle dicht unter dem Zwerchfell vor und ließen der Sicherheit wegen auch noch die Entnervung der zugehörigen Nebenniere folgen.

Um aber die Nierenwirkung des Zuckerstichs bei verhinderter Glykosurie deutlich zu veranschaulichen, haben wir entsprechend unseren Salzstichversuchen entweder den Harn beider Nieren getrennt aufgefangen oder die dem durchschnittenen Splanchnikus zugehörige Niere vorher exstirpiert. Auf dieser Seite war infolge der Unterbrechung der nervösen Verbindungen ja auch keine Funktionsänderung nach der Piqûre zu erwarten

Wir lassen hier zunächst einige Protokolle unserer Versuche an einnierigen Tieren folgen:

Versuch 33.

Datum	Körpergewicht g	Flüssigkeitszufuhr ccm	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Δ	NaCl in %	NaCl in g	N in %	N in g	Bemerkungen
31./1. I.	2900	100	115	1016	0,93	0,152	0,174	0,81	0,93	
1./2.	2800	100	50	1042	2,16	0,199	0,099	2,05	1,02	
										2. I. 14. Durchschneidung des linken Splanchnikus. Exstirpation der linken Niere.
2./3.	2760	100	75	1026	1,55	0,140	0,105	1,11	0,83	
3./4.	2720	100	105	1014	0,70	0,187	0,196	0,60	0,63	
4./5.	2650	100	75	1024	1,32	0,269	0,201	1,25	0,93	
										5. I. Zuckerstich
5./6.	2660	I. Portion 5—7h 40 ccm, spez. Gew. 1008, Δ 0,56, 0,117% NaCl, 0,308% N, Zucker 0 II. Portion 7—5h 66 ccm, spez. Gew. 1022, Δ 1,41, 0,34% NaCl, 0,23% N, Zucker 0								
6./7.	2440	100	105	1015	1,25	0,44	0,462	0,929	—	
7./8.	2240	100	45	1013	0,93	0,27	0,122	0,660	—	

Versuch 39.

Vor dem Versuch am 22. I. linker Splanchnikus durchschnitten, linke Niere extirpiert.

Datum	Körpergewicht g	Flüssigkeitszufuhr ccm	Harnmenge ccm	Spez Gew.	Δ	NaCl in %	NaCl in g	N in %	N in g	Bemerkungen
25./26. I.	1650	100	70	1016	0,81	Spuren	Spuren	0,78	0,54	
26./27.	1660	100	66	1013	1,28	0,093	0,061	0,70	0,46	
27./28.	1600	100	76	1010	0,63	0,040	0,030	0,63	0,48	
28. I. Zuckerstich										
28./29.	5—7,30	I. Port.	23	1006	0,56	0,204	0,040	0,36	0,08	Zucker 0
	7,30—10	II. »	96	1006	0,53	0,176	0,168	0,46	0,44	Zucker 0
	10—5	III. »	40	1011	0,83	0,374	0,15	0,85	0,34	Zucker 0
29./30.	1420	100	85	1013	1,37	0,46	0,39	0,85	0,72	

Versuch 38.

Datum	Körpergewicht g	Flüssigkeitszufuhr ccm	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Δ	NaCl in %	NaCl in g	N in %	N in g	Bemerkungen
										15. I. Linker Splanchnikus durchschnitten, linke Niere exstirpiert
16./17.	2000	100	12	1027	—	0,269	0,032	1,20	1,44	
17./18.	1940	100	35	1018	1,80	0,120	0,069	1,29	0,34	
18./19.	1890	100	50	1016	1,38	0,152	0,076	1,34	0,67	
19./20.	1870	100	20	1040	2,41	—	—	1,48	0,29	
										20. I. Zuckerstich
20./21.	1780	100	87	1008	0,93	0,18	0,12	00,9	0,73	Zucker 0
21./22.	1650	100	40	1020	2,20	0,47	0,19	—	—	Zucker 0

Versuch 40.

Datum	Körpergewicht g	Flüssigkeitszufuhr ccm	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Δ	NaCl in %	NaCl in g	N in %	N in g	Bemerkungen
										22. I. Linker Splanchnikus durchschnitten, linke Niere exstirpiert
23./24.	2000	100	60	1020	1,67	0,140	0,084	0,924	0,55	
24./25.	2000	100	50	1022	1,90	0,189	0,099	0,72	0,36	
25./26.	2000	100	54	1011	0,82	0,140	0,075	0,431	0,23	
	1920									26. I. Zuckerstich
26./27.	I. Portion	4—7^h	23	1007	—	0,081	0,018	0,341	0,08	Zucker 0
	II. »	7—11^h	50	1012	1,24	0,046	0,027	0,74	0,44	Zucker 0
	III. »	11—4^h	30	1020	1,48	0,023	0,006	0,484	0,45	Zucker 0
27./28.	1840	100	85	1014	0,98	0,27	0,23	0,76	0,04	
28./29.	1650	100	93	1012	0,87	0,081	0,075	0,912	0,85	

Die Versuche stimmen also in ihrem Ergebnis darin überein, daß die rechte Niere, deren nervöse Verbindung mit dem Zentrum erhalten ist, nach dem Zuckerstich, ohne daß es infolge der vorherigen Durchschneidung des linken Splanchnikus zur Glykosurie kommt, doch noch einen polyurischen Harn liefert mit prozentual und absolut vermehrten Chlorgehalt. Ein etwas abweichendes Verhalten zeigen die beiden zuletzt erwähnten Versuche (28 und 40) insofern, als hier die für den Zuckerstich charakteristische Veränderung in in der Chlorausscheidung erst verspätet, am zweiten Tage nach der Piqûre sichtbar wird, während die Polyurie, wie auch sonst, schon während der ersten 24 Stunden abgeklungen ist. Da wir eine derartige Verzögerung der Chlorausscheidung nach dem Zuckerstich bei einnierigen Tieren, und zwar nur bei solchen, außer in den mitgeteilten Versuchen, noch mehrmals gefunden haben, so liegt die Vermutung nahe, die Ursache dafür in dem Fehlen der zweiten Niere zu suchen. Es ist nach den Untersuchungen Schillings[1]) über die Funktion einnieriger Tiere wahrscheinlich, daß die Einzelniere, bevor die kompensatorische Hypertrophie abgeschlossen ist,

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 52, 1904, S. 140.

erhöhten Anforderungen nicht in vollem Maße zu entprechen imstande ist.

Noch deutlicher als durch die Versuche an einnierigen Tieren wird die Wirkung des Zuckerstichs allein auf die Nerven der Niere bei durchschnittenem linken Splanchnikus veranschaulicht, wenn man ohne vorherige Nierenexstirpation den Urin beider Nieren getrennt analysiert. Die infolge der Splanchnikotomie vom Zentrum getrennte linke Niere stellt gewissermaßen, ähnlich wie in den Versuchen Ashers, eine Kontrolle gegenüber der rechten dar, insofern ihre Funktion auf die Piqûre hin unbeeinflußt bleiben muß, während die andere mit den charakteristischen Veränderungen in der Wasser- und Chlorausscheidung reagiert.

Versuch 42.

Versuch vom 9. II. 14.

Wie sonst vorbehandeltes Tier. Linker Splanchnikusstamm durchschnitten. Linke Niere erhalten.

4 Uhr. In leichter Urethan-Äthernarkose: Freilegung der Blase, Einbinden der Spiro'schen Doppelkanüle, so daß über jeder Kammerhälfte ein Ureter ausmündet.

Im Blasenurin 0,107 % NaCl.

4,45 Uhr Zuckerstich.

	rechts				links			
4,45—5,45 Uhr	1 ccm	Urin	0,585 %	NaCl	0,8 ccm	Urin	0,146 %	NaCl
			Zucker 0				Zucker 0	
5,45—6,45 »	5 »	»	0,292 »	»	4,2 »	»	0,058 »	»
			Zucker 0				Zucker 0	
6,45—7,45 »	5 »	»	0,585 »	»	4,0 »	»	Spuren	»
			Zucker 0				Zucker 0	
7,45—8,45 »	8,5 »	»	Spuren	»	7,3 »	»	Spuren	»
8,45—9,45 »	7,0 »	»	»	»	2,8 »	»	»	»

Wir sehen hier also, ohne daß nach dem Zuckerstich Glykosurie auftreten kann, daß die rechte Niere mehr Harn produziert und daß die Chlorkonzentration bedeutend ansteigt, während auf der anderen Seite, zu der die Piqûrewirkung infolge der Unterbrechung der Splanchnikusbahn nicht gelangen kann, nur Spuren von Kochsalz ausgeschieden werden.

Das Ergebnis unserer Untersuchungen über die Beziehungen des Salzstichs zum Zuckerstich ist, wenn wir nur die wesentlichen Punkte kurz zusammenfassen, folgendes:

1. Ebenso wie die Piqûre an einer bestimmten Stelle des Funniculus teres (Salzstich) beim Kaninchen eine Zunahme der Harnmenge mit Steigerung der prozentualen und absoluten Chlorausscheidung

bedingt, führt auch die Claude Bernardsche Piqûre in der Medianlinie der Rautengrube zur Polyurie und Hyperchlorurie.

2. Diese Änderungen in der Harnzusammensetzung sind auf eine nervöse Beeinflussung der Nierenfunktion zurückzuführen, die unabhängig ist von der gleichzeitig durch den Zuckerstich hervorgerufenen, ebenfalls nervösen Wirkung auf die Funktion der Leber, die eine Störung im Kohlehydratstoffwechsel zur Folge hat.

3. Die Wirkung des Zuckerstichs verläuft ebenso wie die des Salzstichs über die Bahn des Splanchnikus.

Durch periphere Durchschneidung dieses Nerven (Nierenentnervung) läßt sich die Wirkung des Zuckerstichs auf die Nierenfunktion ausschalten. Alleinige Durchschneidung des linken Splanchnikusstammes verhindert nur die Wirkung der Zuckerpiqûre auf die Funktion der Leber.

Durch diese Resultate werden unsere früheren Untersuchungen über die Wirkung des Salzstiches in vieler Beziehung bestätigt und insbesondere die Auffassung der dabei auftretenden chemischen Änderungen in der Harnbeschaffenheit als Folge nervöser Einflüsse auf die Niere von neuem gestützt. Durch den Nachweis, daß der Zuckerstich in der Medianlinie der Rautengrube gleichzeitig auch ein Salzstich ist, gewinnen wir eine genauere Kenntnis über den Verlauf der Nervenbahn, die die Niere mit dem nervösen Zentralorgan verbindet. Aufgabe histologischer Untersuchungen wird es sein, die durch das Experiment gefundenen Beziehungen zwischen Zuckerstich und Salzstich auch durch den anatomischen Faserverlauf zu bestätigen.

Die Auffindung der Bedeutung des sogen. Zuckerzentrums für die Nierenfunktion weist jedenfalls wiederum darauf hin, welche Rolle dem Nervensystem für die Harnbereitung unter physiologischen und pathologischen Bedingungen zukommt.

VII.

Aus der medizinischen Klinik der Universität Marburg a./L.

Über das Verhalten des Komplementes bei der Pankreatinvergiftung.

Von

Martin Wetzel,

Medizinalpraktikant.

Die Untersuchungen, über welche wir zu berichten haben, bringen eine Ergänzung zu bereits publizierten Experimenten von Kirchheim (1), deren Resultat der Nachweis einer weitgehenden formalen Übereinstimmung zwischen den Symptomen der Anaphylaxie und der Pankreatinvergiftung darstellt. Als wirksamen Bestandteil des Pankreatins hatte Kirchheim hierbei das Trypsin nachgewiesen, während sich die Eiweißkörper und die präformierten Eiweißspaltprodukte des Präparates, an deren Mitwirkung man ja denken könnte, als indifferent herausstellten. Bei der Mitteilung der Versuchsresultate, an welchen die Übereinstimmung gezeigt wurde, war bereits über Komplementabnahme im Serum des mit Pankreatin vergifteten Meerschweinchens berichtet. Dieser Befund schien uns die Möglichkeit zu geben, zu der Frage der Bewertung des Komplements für die Anaphylaxie neues Tatsachenmaterial zu liefern, und zwar auf Grund folgender Überlegung:

Die Wichtigkeit des Komplements für den anaphylaktischen Vorgang ist bekanntlich bisher recht verschieden aufgefaßt worden. Es stehen sich im wesentlichen heute die Ansichten von Friedberger (2) und Dörr (3) gegenüber. Friedberger nimmt an, daß dem Komplement eine fundamentale Bedeutung für den Ablauf der Eiweiß-Antieiweißreaktion zukommt, als welche die Anaphylaxie zu zu betrachten ist. Die Reaktion ist von der Beteiligung des Komplements abhängig. Das Ergebnis der Komplementwirkung ist die Bildung des anaphylaktischen Giftes aus dem Antigen durch einen fermentativen Abbau, eine parenterale Verdauung unter Mitwirkung des Ambozeptors. Im Gegensatz hierzu ist Dörr geneigt, dem Komplementverbrauch bei der Anaphylaxie lediglich eine nebensächliche Rolle zuzuschreiben. Er bewertet ihn etwa wie die übrigen Veränderungen des Blutes, die Aufhebung der Gerinnungsfähigkeit und die Leukopenie. Es ist nun von Friedberger selbst gelegentlich

darauf hingewiesen, daß, abgesehen von Eiweißtpaltprodukten, auch Injektion tryptischer Präparate beim Tier Vergiftungsbilder hervorruft, welche dem anaphylaktischen Shock gleichen, und er zieht daraus den Schluß, daß wohl die Giftbildung spezifisch sei, nicht aber das fertige Gift. Würde es nun gelingen, die Analogie zwischen der Pankreatin- und der anaphylaktischen Vergiftung auch auf das Verhalten des Komplements auszudehnen, so wäre die Ansicht Friedbergers über die Bedeutung des Komplements wohl einer Korrektur bedürftig. Es würde damit die Berechtigung, aus dem Verhalten des Komplements auf seine Beteiligung an dem spezifischen Prozeß der Giftbildung zu schließen, fortfallen. Man müßte vielmehr sich der Ansicht Dörrs anschließen, welcher im Komplementschwund lediglich eine Folgeerscheinung der unspezifischen Giftwirung sieht.

Der Weg für unsere Untersuchungen war damit vorgezeichnet. Wir hatten die Resultate, welche Friedberger bei der Anaphylaxie gewonnen hatte, für die Pankreatinvergiftung nachzuprüfen. Die Ergebnisse Friedbergers sind, soweit diese Nachprüfung durchgeführt wurde, folgende: Friedberger und Hartoch (4) stellten bei aktiv und passiv anaphylaktischen Meerschweinchen im Anschluß an die Reinjektion regelmäßig einen partiellen Komplementschwund fest, welcher ohne deutlich sichtbare Abhängigkeit von der Dosis der Reinjektion und der Zeit der Blutentnahme danach war. Auch die Stärke der Krankheitserscheinungen war für die Größe des Komplementschwundes nicht maßgebend. Wie in vivo, nahm auch in vitro die Komplementabnahme im Laufe der Zeit nicht mehr zu. Die Rolle des Komplements bei der Anaphylatoxinbildung in vitro zeigt Friedberger auf folgende Weise: »Präzipitate, die durch die Einwirkung von Hammelserum als Antigen auf homologes, präzipitierendes Kaninchenserum dargestellt waren, wurden nach mehrmaligem Waschen mit Meerschweinchenkomplement versetzt und 18 bis 24 Stunden damit im Kontakt gelassen. Dann wurde der Niederschlag abzentrifugiert, und es war nun das artgleiche, vom Präzipitat befreite Meerschweinchenserum für Tiere der eigenen Spezies so toxisch geworden, daß die Tiere akut der intravenösen Injektion des Serums erlagen. Bei Verwendung größerer Mengen der beteiligten Komponenten gelang es, schon in einer Viertelstunde eine tödliche Menge Gift zu extrahieren. Wurde das Präzipitat mit Kochsalzlösung oder inaktiviertem normalen Meerschweinchenserum versetzt, so wurde kein akut wirkendes Gift gebildet.«

Bevor wir auf die Versuchsergebnisse im einzelnen eingehen, sei folgendes über die Technik mitgeteilt.

Es wurde zu allen Versuchen ein Pankreatinpräparat aus Rinderpankreas verwendet, welches wir in genügender Menge selber hergestellt hatten. Bei der Bereitung gingen wir so vor, daß wir Rinderpankreas möglichst frisch durch eine Hackmaschine trieben und mit reichlich Toluol schüttelten. Dann wurde der Drüsenbrei, mit Toluol überschichtet, bei Zimmertemperatur der Autolyse überlassen, wobei sich im Laufe von Tagen oder Wochen ein flüssiges, klares, durch Blutfarbstoff rot gefärbtes Autolysat bildete. Dieses wurde zunächst auf 40%igen Alkohol gebracht, der hierbei sich bildende Niederschlag abfiltriert und verworfen, weil er wenig fermenthaltig ist. Im Filtrat wurde dann durch neuen Zusatz von Alkohol bis zu 75% eine zweite Füllung vorgenommen, welche das Pankreatin lieferte. Die Füllung wurde einer wiederholten Extraktion mit Alkohol und Äther unterworfen und dann getrocknet und gepulvert. Man erhält ein schwach gelbliches Pulver von hoher fermentativer Wirksamkeit. Das Präparat wurde in einem Glasgefäß mit eingeschliffenem Stopfen aufbewahrt. Zur Vermeidung von bakterieller Verunreinigung wurden einige Tropfen Chloroform zugesetzt. Zu den Versuchen wurde das Pankreatin in steriler Ringerlösung gelöst.

Die Technik der Tierversuche, deren Resultate zuerst mitgeteilt werden sollen, gestaltete sich weiter folgendermaßen. Die Pankreatinlösung wurde Meerschweinchen, welche durchweg als Versuchstiere benutzt wurden, intraperitoneal oder intravenös nach der Friedbergerschen Technik injiziert. Unmittelbar vor der Injektion wurde eine Blutentnahme aus der freipräparierten Jugularis externa gemacht. Das Blut wurde in einem sterilen Glas aufgefangen, sofort in den Eisschrank gebracht und dort einige Stunden gelassen. Das Serum setzte sich entweder spontan ab oder wurde durch Zentrifugieren gewonnen. Inzwischen wurde die Pankreatininjektion vorgenommen und danach nach wechselnder Zeit die zweite Blutentnahme gemacht. Mit dem gewonnenen Blut wurde ebenso verfahren, wie mit dem ersten. Zu der zweiten Entnahme mußten wir die Tiere regelmäßig töten, um genügend Blut aus dem Herzen zu bekommen. Aus den peripheren Gefäßen gelang dies bei deutlich ausgesprochener Pankreatinvergiftung nicht, sie waren bei der erheblichen Splanchnikushyperämie sehr wenig gefüllt. Selbst aus dem Herzen war es schwierig, die nötige Menge Serum zu gewinnen. Die Komplementtitration wurde stets an demselben Tage durchgeführt, und zwar an den beiden sich kontrollierenden Blutproben zu gleicher Zeit. Wir benutzten als hämolytisches System ein inaktives Kaninchen-Hammelblutserum vom Titre 0,003. Um mit möglichst wenig Komple-

ment auszukommen, nahmen wir nach dem Vorgehen von Friedberger und Hartoch Ambozeptor im Überschuß, indem wir das Ambozeptorserum nur bis 1 : 100 verdünnten. Die Hammelblutkörperchen wurden zu jedem Versuch frisch entnommen, dreimal mit steriler Ringerlösung gewaschen und in 5 %iger Aufschwemmung gebraucht. Im übrigen folgten wir bei der Austitrierung des Kompliments den vorgeschriebenen, bekannten Regeln. Es wurden also zu gleichen Mengen der Ampozeptorverdünnung und der Blutkörperchenaufschwemmung fallende Mengen Meerschweinchenserum gesetzt, welches im Verhältnis 1 : 10 bzw. zur Abmessung kleinerer Mengen 1 : 100 mit Ringerlösung verdünnt war. Zum Schluß wurde in den einzelnen Röhrchen der Versuchsserien die Flüssigkeit mit Ringerlösung auf ein konstantes Volumen gebracht. Die Resultate wurden abgelesen, nachdem die beiden Parallelversuche — Serum vor und nach der Injektion von Pankreatinlösung — 2 Stunden im Brutschrank bei 37° verweilt hatten. Bsi jedem Versuch wurden die nötigen Kontrollen angesetzt, also: Ambozeptor + Blutkörperchen, Komplement + Blutkörperchen, Ringerlösung + Blutkörperchen. Komplette Hämolyse bezeichneten wir mit +, inkomplette je nach ihrem Grade mit ± oder ∓, Fehlen der Hämolyse mit —. Aus der Differenz der Serummengen, welche bei zwei Vergleichsversuchen zu dem gleichen hämolytischen Effekt nötig sind, ergibt sich ohne weiteres die Änderung des Komplementgehaltes.

Im einzelnen sollen die Ergebnisse unserer Tierversuche zunächst in tabellarischer Übersicht dargestellt werden. Den Tabellen sollen, soweit dies nötig ist, einige kurze Erläuterungen folgen.

Tabelle 1.

Verhalten des Komplementes nach intravenöser Pankreatininjektion. Reihe a Komplementtitre vor dem Versuch, Reihe b nach dem Versuch.

Komplementmenge		0,15	0,125	0,1	0,08	0,06	0,04	0,02	0,01	0,0075	0,005
Versuch 1	a						+	±	±	∓	—
	b			+	±	±	∓	—			
Versuch 2	a							+	±	∓	—
	b					+	±	∓	—		
Versuch 3	a					+	±	±	∓	—	
	b	+	±	±	±	∓	—				
Versuch 4	a					+	±	±	∓	—	
	b	+ (—)	±	±	∓	—					
Versuch 5	a						+	±	∓	—	
	b			+	±	±	∓	—			

Versuch 1.

Meerschweinchen, 485 g Gewicht. Injektion von 1 ccm 10%iger Pankreatinlösung intravenös. Typischer, schwerer Shock, der allmählich zurückgeht. Das Tier wird bei beginnender Erholung, 47 Minuten nach der Injektion, getötet. Temperatur unmittelbar vor der Injektion 38,3°, 15 Minuten nach der Injektion 35,8°, nach 25 Minuten 35°, nach 47 Minuten 35,5°.

Versuch 2.

Meerschweinchen, 600 g Gewicht. 2 ccm 10%ige Pankreatinlösung intravenös, sofort schwerer Shock, Exitus nach 5 Minuten, typischer autoptischer Befund.

Versuch 3.

Meerschweinchen, 430 g Gewicht. 1,5 ccm 10%ige Pankreatinlösung intravenös, starker Shock, langsame Erholung, nach 35 Minuten getötet.

Versuch 4.

Meerschweinchen, 690 g Gewicht. 2 ccm 10%ige Pankreatinlösung intravenös, stirbt nach 24 Minuten. Typischer autoptischer Befund.

Versuch 5.

Meerschweinchen, 545 g Gewicht. 1,5 ccm 10%ige Pankreatinlösung intravenös, sofort schwerer Shock, nach 5 Minuten Exitus.

Tabelle 2.

Verhalten des Komplementes nach intraperitonealer Pankreatininjektion.
Reihe a und b wie bei Tabelle 1.

Komplementmenge		0,15	0,125	0,1	0,08	0,06	0,04	0,02	0,01	0,075	0,005
Versuch 1	a					+	±	±	∓	—	
	b	+	±	±	∓	—					
Versuch 2	a								+	±	∓
	b						+	±	∓	—	
Versuch 3	a					+	±	±	∓	—	
	b	+	±	±	±	∓	—				
Versuch 4	a						+	±	±	∓	—
	b	+	±	±	±	∓	—				
Versuch 5	a							+	±	±	—
	b						+	±	∓	—	

Versuch 1.

Meerschweinchen, 350 g Gewicht. 3 ccm 10%ige Pankreatinlösung intraperitoneal, Temperatur vor der Injektion 38,0°, nach 35 Minuten 32,5°, große Mattigkeit, Stupor, wird getötet.

Versuch 2.

Meerschweinchen, 330 g Gewicht. 4 ccm 10 %ige Pankreatinlösung intraperitoneal, Temperatur vor der Injektion 39,6°, Kollaps bis 33,6° nach 3 Stunden mit fortschreitender Mattigkeit und Stupor. Dann beginnende Erholung und Temperaturanstieg. Getötet nach 3 Stunden 35 Minuten.

Versuch 3.

Meerschweinchen, 450 g Gewicht. 3 ccm 10 %ige Pankreatinlösung intraperitoneal, Temperatur vor der Injektion 38,8°, langsamer Kollaps bis 35,0° nach 1 Stunde 20 Minuten, von da ab Erholung und Temperaturanstieg, getötet nach 1 Stunde 55 Minuten.

Versuch 4.

Meerschweinchen, 380 g Gewicht. 1,5 ccm 10 %ige Pankreatinlösung intraperitoneal, Temperatur vor der Injektion 38,8°, nach 30 Minuten getötet bei einer Kollapstemperatur von 34,5°.

Versuch 5.

Meerschweinchen, 390 g Gewicht. 4 ccm 10 %ige Pankreatinlösung intraperitoneal, Temperatur vor der Injektion 39,1°, kollabiert in 3 Stunden 35 Minuten bis 30,5°, große Mattigkeit, Stupor, wird nach 3 Stunden 35 Minuten getötet.

Aus den beiden Tabellen geht hervor, daß bei intraperitonealer und intravenöser Pankreatinvergiftung regelmäßig ein partieller Komplementschwund eintritt. Es besteht also eine Übereinstimmung mit dem von Friedberger und Hartoch festgestellten Verhalten des Komplements im anaphylaktischen Shock. Man kann aus den angeführten Beispielen bereits ersehen, daß die Schwere des Vergiftungsbildes und die Zeit der Blutentnahme keinen wesentlichen Einfluß auf die Größe der Komplementabnahme ausüben. Insbesondere ist nicht festzustellen, daß der Komplementschwund im Tier mit der Zeit fortschreitet. So zeigt Tabelle 1, Tier 1, welches nach 47 Minuten getötet wird, denselben Komplementschwund wie Tier 5, welches nach 5 Minuten stirbt. Am bedeutendsten ist der Komplementschwund bei den Tieren 3 und 4, bei welchen die Blutentnahme nach 35 bzw. nach 24 Minuten erfolgt, also erheblich früher, als bei Tier 1.

In Tabelle 2 tritt die Unabhängigkeit des partiellen Komplementschwunds von der Dauer der Vergiftung noch deutlicher hervor. Die beiden Tiere, welche am längsten am Leben bleiben, zeigen gerade die geringste Abnahme des Komplements. Auch die Schwere der Vergiftung scheint bereits nach Tabelle 2 keinen ausschlaggebenden Einfluß auszuüben, Tier 3 kollabiert nur bis 35,0° nach 1 Stunde 10 Minuten und beginnt dann bereits, sich zu erholen, hat

aber eine sehr viel größere Komplementabnahme als Tier 2 und 5, die beide noch nach 3 Stunden 35 Minuten bis 30,5° bzw. 33,7° heruntergegangen sind.

Um indessen die beiden Fragen, wie weit die Zeit und die Dosierung der Vergiftung die Größe der Komplementabnahme beeinflussen, exakter zu beantworten, haben wir Versuchsserien angestellt, in denen einmal bei gleichbleibender Zeit die injizierte Pankreatinmenge gewechselt wurde und umgekehrt bei gleichbleibender Pankreatinmenge die Zeit der Blutentnahme. In beiden Serien wurden möglichst gleichschwere Tiere verwandt.

Tabelle 3.

Verhalten des Komplementes bei intraperitonealer Injektion verschiedener Pankreatinmengen. Blutentnahme nach 2 Uhr. Reihe a und b wie bei Tab. 1.

Komplementmenge		0,1	0,08	0,06	0,04	0,02	0,01	0,075	0,005
Versuch 1	a		+	±	±	∓	−		
	b	+ (−)	±	±	∓	∓	−		
Versuch 2	a			+	±	∓	−		
	b	+	±	±	∓	−			
Versuch 3	a		+	±	±	∓	−		
	b	+ (−)	±	±	∓	−			
Versuch 4	a			+	±	±	∓	−	
	b	+	±	±	±	∓	−		
Versuch 5	a		+	±	±	∓	−		
	b	+	±	∓	∓	−			

Meerschweinchen 1.

540 g Gewicht. 3 ccm 10%ige Pankreatinlösung intraperitoneal, Anfangstemperatur 38,8°, nach 2 Stunden 33,3°, Stupor und Mattigkeit, wird getötet.

Meerschweinchen 2.

540 g Gewicht. 2,5 ccm 10%ige Pankreatinlösung intraperitoneal, Anfangstemperatur 38,6°, nach 2 Stunden 35,5°, wird getötet.

Meerschweinchen 3.

550 g Gewicht. 2 ccm 10%ige Pankreatinlösung intraperitoneal, keine deutlichen Erscheinungen. Anfangstemperatur 38,7°, 1 Stunde nach der Injektion 39,6°, nach 2 Stunden 39,2°, wird getötet.

Meerschweinchen 4.

550 g Gewicht. 1,5 ccm 10 $^0/_0$ige Pankreatinlösung intraperitoneal, Anfangstemperatur 38,5°, nach 1 Stunde 37,3°, etwas matt, nach 2 Stunden 38,7°, wird getötet.

Meerschweinchen 5.

550 g Gewicht. 1 ccm 10 $^0/_0$ige Pankreatinlösung intraperitoneal, Anfangstemperatur 38,3°, nach 1 Stunde 37,7°, nach 2 Stunden 36,9°, matt, wird getötet.

Die Tabelle beweist, daß die Größe des Komplementschwundes weder von der Dosierung noch von der Schwere der Krankheitserscheinungen abhängt.

Tabelle 4.

Verhalten des Komplementes bei intravenöser Injektion gleicher Pankretinmengen. Blutentnahme nach verschiedener Zeit. Reihe a und b wie bei Tab. 1.

Komplementmenge		0,1	0,08	0,06	0,04	0,02	0,01	0,075	0,005
Versuch 1	a			+	±	±	∓	—	
	b	+	±	±	±	∓	—		
Versuch 2	a			+	±	±	∓	—	
	b	fehlt	+ (—)	±	±	∓	—		
Versuch 3	a			+	±	±	∓	—	
	b	fehlt	+ (—)	±	±	∓	—		
Versuch 4	a			+	±	±	∓	—	
	b	+	±	±	∓	∓	—		

Meerschweinchen 1.

380 g Gewicht. 1,5 ccm 10 $^0/_0$ige Pankreatinlösung intravenös. Anfangstemperatur 38,0°. Sofort schwere Krämpfe, nach 2 Minuten tot.

Meerschweinchen 2.

390 g Gewicht. 1,5 ccm 10 $^0/_0$ige Pankreatinlösung intravenös. Anfangstemperatur 38,6°. Sofort schwere Krämpfe, nach 6 Minuten tot.

Meerschweinchen 3.

410 g Gewicht. 1,5 ccm 10 $^0/_0$ige Pankreatinlösung intravenös. Anfangstemperatur 38,2°. Sofort Krämpfe, später starke Dispnoe, nach 15 Minuten getötet.

Meerschweinchen 4.

410 g Gewicht. 1,5 ccm 10 %ige Pankreatinlösung intravenös. Anfangstemperatur 38,7°. Sofort Krämpfe, schwere Dispnoe, schwer krank, nach 34 Minuten getötet.

Die angeführten vier Versuche der Tabelle 4 zeigen eine beinahe vollständige Übereinstimmung der Größe der Komplementverringerung. Allerdings fehlt in Versuch 2 und 3 die Titration der Grenze der kompletten Hämolyse, es war, wie recht oft bei den schwer kollabierten Tieren, nicht möglich, die genügende Menge Blut zu erhalten. Das Verhalten der kompletten Hemmung liefert jedoch einen genügend sicheren Maßstab. Die Versuche lehren deutlich, daß die Größe des Komplementschwundes von der Dauer der Vergiftung nicht abhängt.

Fassen wir nun die Resultate der Tierversuche zusammen. Es tritt bei der Pankreatinvergiftung der Meerschweinchen regelmäßig ein partieller Komplementschwund ein, welcher von der Art der Vergiftung — akuter Shock nach intravenöser Injektion und protrahierter Kollops nach intraperitonealer — unabhängig erscheint. Die Komplementverarmung tritt außerordentlich rasch ein, wir haben sie bereits gefunden, wenn die Tiere bei intravenöser Injektion massiver Dosen fast momentan eingingen. Die Größe des Komplementschwundes ist nicht proportional der Schwere und der Dauer der Vergiftung. Es ließ sich kein Anhalt dafür gewinnen, daß im vergifteten Tier eine über längere Zeit anhaltend fortschreitende Komplementverarmung erfolgte. Es besteht also eine vollständige formale Übereinstimmung im Verhalten des Komplements bei der Anaphylaxie und bei der Pankreatinvergiftung.

Für den zweiten Teil unserer Untersuchungen, die darauf hinausgehen mußten, entsprechend dem Verhalten des Komplementes bei der Anaphylatoxinbildung in vitro auch die Wirkung von Pankreatin auf den Komplementgehalt des Serums unter den gleichen Bedingungen zu prüfen, sind wir dem Vorgehen von Friedberger nicht streng gefolgt.

Die Anaphylatoxingewinnung in vitro läuft bekanntlich darauf hinaus, eine Giftneubildung zu erweisen, die nach Friedberger an die Gegenwart von komplementhaltigem Serum geknüpft ist, während sie bei Verwendung von inaktivem ausbleibt. So einfache Verhältnisse ließen sich bei der Wirkung des Pankreatins auf Serum nicht

erwarten. Genuines Serum wirkt nämlich auf Pankreatin bzw. Trypsin in vitro hemmend und im Tierversuch entgiftend. Das inaktive Serum hat diese Fähigkeiten verloren. Gemische von aktivem bzw. inaktivem Serum mit Pankreatin unter gleichen quantitativen Bedingungen besitzen also von vornherein ganz differente Giftigkeit. Dadurch ist der Nachweis einer Giftneubildung erheblich erschwert. Wir haben deshalb für unsere Versuche das Komplementablenkungsverfahren herangezogen. Es war damit ja möglich, prinzipiell das Gleiche nachzuweisen, nämlich den Verbrauch des Komplementes im Verlauf der Reaktion. Wir gingen dabei in folgender Weise vor:

Von einer 1 %igen Pankreatinlösung wurde ein Teil in dem Inaktivator bei 56° inaktiviert (Kontrolle durch Verdauungsversuch), während der andere Teil in den Eisschrank gestellt wurde. Wir ließen, um sichere Inaktivierung zu erzielen, die Lösung 24 Stunden im Inaktivator stehen. Von den beiden Lösungen wurden dann gleiche Teile mit verschiedenen Mengen frischen Meerschweinchenserums gemischt, 2 Stunden bei 37° im Brutschrank gehalten und dann das hämolytische System zugesetzt. Nach einem weiteren zweistündigen Aufenthalt im Brutschrank bei 37° wurde das Resultat abgelesen. Es zeigte sich hierbei regelmäßig eine deutliche Komplementabnahme in dem mit aktivem Pankreatin behandelten Meerschweinchenserum. Inaktives Pankreatin ist vollständig wirkungslos, wie uns regelmäßige Kontrollen zeigten, die mit Ringerlösung angesetzt wurden. Um eine exakte Bestimmung der komplementablenkenden Kraft des Pankreatins zu erhalten, wurde dann unter Berücksichtigung der Ergebnisse der ersten Veruchsreihe mit aktivem Pankreatin eine zweite Reihe angesetzt, bei welcher Komplement und hämolytisches System konstant gehalten wurden, während die Pankreatinlösung stufenweise verringert wurde, bis die untere Grenze der Pankreatinwirkung erreicht war, d. h. komplette Hämolyse eintrat. Um die Einzelheiten unserer Versuchsanordnung zu demonstrieren, geben wir ein typisch verlaufenes Experiment als Beispiel.

P. = Pankreatin aktiv bzw. inaktiv. 1 ‰. Se. = Meerschweinchenserum 10 % in Ringerlösung. R. = Ringerlösung. As. = Ambozeptorserum 1 % in Ringerlösung. Er. = Hammelblut-Erythrocyten 5 % in Ringerlösung. In Versuch 1 bezeichnet Reihe I die mit aktivem Pankreatin, Reihe II die mit inaktivem erhaltenen Resultate. In Reihe III wurde zur Kontrolle Ringerlösung verwendet.

Versuch 1.

Röhrchen Nr.	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	
P.	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	
Se.	1,0	0,8	0,6	0,4	0,2	0,1	0,075	0,05	
R.	—	0,2	0,4	0,6	0,8	—	0,25	0,5	
As.	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	
Er.	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	
Reihe I	+	+	+	±	±	—	—	—	
Reihe II	+	+	+	+	+	±	±	∓	
Reihe III	+	+	+	+	+	±	±	∓	
Fallende Pankreatinmengen (siehe Röhrchen IV, Reihe I.									
P.	1,0	0,8	0,6	0,4	0,2	0,1	0,075	0,05	
Se.	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	
R.	0,6	0,8	1,0	1,2	1,4	0,6	0,85	1,1	
As.	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	
Er.	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	
	±	±	±	±	± (−)	+	+	+	
Kontrollen:									
P. inaktiv			1,0		1,0			1,0	
P. aktiv				1,0		1,0			1,0
Se.		1,0			1,0	1,0			
R.	3,0	2,0	2,0	2,0	1,0	1,0	2,0	1,0	1,0
As.							1,0	1,0	1,0
Er.	1,0	1,0	1.0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Wir wollen uns mit der Wiedergabe dieses einen Versuches begnügen, weil das Resultat, so oft wir das Experiment mit neuem Serum wiederholten, insofern prinzipiell dasselbe blieb, als regelmäßig bei der Einwirkung von aktivem Pankreatin eine Komplementverarmung im Serum erfolgte. Allerdings schwankte die Größe der Komplementabnahme in den einzelnen Versuchen etwas.

Die Ergebnisse unserer Versuche können wir dahin zusammenfassen, daß bei Einwirkung von aktiver Pankreatinlösung auf komplementhaltiges Meerschweinchenserum in vitro regelmäßig eine Komplementabnahme eintritt, die bei Verwendung von inaktiver stets fehlt.

Die mitgeteilten Ergebnisse unserer Untersuchungen über das Verhalten des Komplementes unter Einwirkung aktiven Pankreatins im Tier wie im Reagenzglase fügen sich dem früher bereits von Kirchheim erhobenen Befund einer weitgehenden formalen Übereinstimmung zwischen Pankreatin- und anaphylaktischer Vergiftung ohne

Widerspruch an. Damit wäre die erste in der Einleitung aufgeworfene Frage erledigt. Mit dem Nachweis der vollständigen Kongruenz im Verhalten des Komplements bei Anaphylaxie und Pankreatinvergiftung glauben wir, nun auch die zweite Frage beantworten zu können. Unsere Resultate sprechen ganz im Sinne von Dörr dafür, daß das Komplement in unspezifischer Weise an dem anaphylaktischen Vorgang beteiligt ist. Denn bei der durchaus unspezifischen Wirkung von Rinderpankreatin auf Meerschweinchenserum verhält es sich genau ebenso, wie bei dem spezifischen Vorgang der Anaphylaxie.

Ganz abgesehen von den erörterten Fragen dürfte die Feststellung von einigem Interesse sein, daß zwei Substanzen, die absolut nicht spezifisch aufeinander eingestellt sind, wie Rinderpankreatin und genuines Meerschweinchenserum, miteinander das Phänomen der Komplementablenkung hervorbringen.

Zum Schluß meiner Arbeit sei es mir gestattet, Herrn Geh. Medizinalrat Professor Dr. Matthes für die gütige Überweisung des Themas und die Überlassung des Materials meinen ergebensten Dank auszusprechen. Ganz besonderen Dank schulde ich Herrn Privatdozenten Professor Dr. Kirchheim für seine rege Anteilnahme und Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit.

Literatur.

1. Kirchheim, Untersuchungen über Trypsinvergiftung. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 74. — 2. Friedberger, Die Anaphylaxie. Fortschritte der deutschen Klinik 1911, Bd. 2. — 3. R. Dörr, Allergie und Anaphylaxie. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen von W. Kolle und A. v. Wassermann. — 4. Friedberger und Hartoch, Verhalten des Komplementes bei der aktiven und passiven Anaphylaxie. Zeitschr. f. Immunitätsforschung Bd. 3.

Druckfehler:

In Band 76 dieses Archives, S. 62 muß es auf der zweiten Zeile von unten Rosenberg statt Rosenfeld heißen.

VIII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Zürich.

Über die Wirkung der Hypnotika (Neuronal) bei normalen und bei psychisch erregten Zuständen.

Von

P. Gensler.

Die Veranlassung zu dieser Arbeit gab die allen Ärzten und besonders den Psychiatern bekannte Tatsache, daß die Schlafmittel bei Aufregungszuständen von den Patienten in weit größeren Mengen als normalerweise vertragen werden.

Das angestrebte Ziel war, nach den Ursachen dieser Erscheinung zu forschen. Selbstverständlich konnte das Problem nicht auf einmal gelöst werden, aber ich versuchte wenigstens es an einem Punkte anzufassen, und zwar dort, wo es der objektiven Beurteilung am meisten zugänglich war. Ich bemühte mich daher, die quantitativen Verhältnisse zwischen Schlafmittel und Gehirnsubstanz sowohl im Normalen wie bei Aufregungszuständen festzustellen. Es sollte damit der Versuch gemacht werden, klarzulegen, ob die erwähnte Abschwächung der Wirkung der Hypnotika vielleicht in einer Veränderung der Zellmembran etwa im Sinne einer Herabsetzung der Durchlässigkeit derselben und eines daraus resultierenden Widerstandes gegen das Mittel zu suchen sei, oder im funktionellen Zustand des Zellprotoplasmas selber liege. Man könnte sich für den letzteren Fall ja vorstellen, daß die Zelle bei Aufregungen in einem Zustande erhöhter Funktion sich befinde und deshalb das Narkotikum in den üblichen Mengen seine spezifische Wirkung nicht entfalten könne, etwa wie bei dem antagonistischen Verhalten Kurare : Physostigmin.

Als Versuchssubstanz wurde das Neuronal ($CBr(C_2H_5)_2CONH_2$ = Bromdiäthylacetamid) gewählt, das mir von der Firma Kalle & Co.

in freundlicher Weise zur Verfügung gestellt wurde. Ich bin auf diese Substanz verfallen, weil sie erstens als Schlafmittel sich gut eingeführt hat, zweitens wie die meisten Hypnotika die Eigenschaft besitzt, bei psychischen Erregungszuständen wenig zu wirken und drittens sich durch einen hohen Bromgehalt (41,48 %) auszeichnet. Letzteres schien mir deshalb von Bedeutung, weil ich an Hand des Bromgehaltes der Organe, speziell des Gehirns, die dorthin gelangte Menge an Neuronal bestimmen wollte. Es ist dies die einzig zuverlässige Methode, um quantitativen Aufschluß über die Verteilung eines Schlafmittels zu erhalten, weil normalerweise das Gehirn gar kein Brom enthält, das Neuronal sein Brom sehr schwer abspaltet und das vom Brom abgelöste Molekül keine narkotische Wirkung mehr besitzt.

Außerdem konnte gleichzeitig damit ein Beitrag zu der noch relativ wenig bekannten Pharmakologie des Neuronals erbracht werden. Angaben über das Verhalten desselben finden sich bei D. Eeckhout[1]), Krieger und v. d. Velden[2]). Experimentelles über Bromural, Neuronal und Adalin ist zu finden bei S. Takeda[3]), J. Kwan[4]).

Von besonderem Interesse für meine Fragestellung sind die beiden letzteren Arbeiten.

Takeda untersuchte speziell das Bromural, Kwan die Beziehungen von Bromural, Adalin und Neuronal zueinander. Sie konstatierten folgendes: Die Intensität der Wirkung geht proportional dem Gehalte des Gehirns an unverändertem Bromural (Adalin und Neuronal). Eine Konzentration von 0,0083 % Bromural genügt zur Narkose, von 0,0223 % zum Tode. Die Zerstörung findet im Gehirn nur in kleinem Maße statt, mehr dagegen in der Leber und in den Muskeln. Das gleiche gilt für das Neuronal und das Adalin. Das Neuronal ist das wirkungsvollste, es erreicht die Hirnsubstanz am schnellsten und verweilt dort am längsten. Der Eintritt des Schlafes ist an eine gewisse Menge gebunden. Die molekulare Giftigkeit des Bromurals und Adalins sind ziemlich gleich, die des Neuronals ist schwächer. Die Verteilung ist bei allen dreien die gleiche, das Gehirn enthält am meisten unzersetzte, die Leber am meisten zersetzte Substanz. Diese Versuche wurden an normalen Kaninchen ausgeführt. Dabei ist allerdings zu bemerken, daß die Autoren zur quantitativen Brombestimmung sich einer kolorimetrischen Methode bedienten, die

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 57, S. 338, 1907.
2) Deutsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 6.
3) Archives internat. de Pharmakodynamie et de Thérapie XXI, S. 203, 1911.
4) Ebenda XXII, S. 331, 1912.

mir nicht ganz einwandfrei vom chemischen Standpunkt aus erscheint. Trotzdem scheinen die erhaltenen Resultate ziemlich gleichmäßig.

Zu meinen Experimenten wurden nur Hunde verwendet. Kaninchen erschienen mir psychisch als viel zu indifferent für derartige Untersuchungen. Ferner sollten auch die Resorptionsbedingungen unter sich bei den einzelnen Tieren möglichst gleich und ähnlich denen beim Menschen sein. Ich verabreichte deshalb das Neuronal stets als Gummiemulsion in gleicher Konzentration und immer bei nüchternem Magen mit der Schlundsonde. Die Versuche werden zeigen, daß damit eine sehr gleichmäßige Resorptionsgeschwindigkeit erzielt wird.

Von den elf Hunden waren die mit A, E, G, J bezeichneten als Kontrollhunde bestimmt, um die quantitativen Verhältnisse im Gehirn und die Verteilung im Organismus im normalen Zustande klarzulegen. Bei den übrigen Tieren wurden pathologische Verhältnisse herbeigeführt, und zwar bei B, C, D, F, K und L durch Injektion eines Aufregungsmittels und bei H durch äußere Kunstgriffe und direkte psychische Beeinflussung.

Als Aufregungsmittel diente in fünf Fällen das Monomethyl des ac-Tetrahydro-β-Naphthylamin, in einem Falle die Base dieses Körpers. Über Chemie und Pharmakologie dieser Substanzen findet sich das Nähere bei Cloetta und Waser[1]). Diese Substanzen wurden in Mengen von 0,06—0,1 g subkutan injiziert.

Es wurde ferner streng darauf geachtet, daß bei jedem Tiere zwischen dem letzten Vorversuch und dem definitiven quantitativen Versuch ein Zeitraum von mindestens vier bis fünf Tagen lag. Hält man sich nicht an diese Regel, so kann es vorkommen, daß noch kleine Brommengen im Körper vorhanden sind, die sich unter Umständen auch ins Gehirn verirren können und die quantitative Neuronalanalyse daselbst illusorisch machen. Um genaue Vergleichswerte zu erhalten, wurden alle Tiere, deren Organe analysiert werden sollten, 2 Stunden nach der Eingabe des Neuronals getötet.

Zur Entnahme der Organe wurde in folgender Weise vorgegangen: Dem aufgebundenen Tiere werden links die Jugularis und die Carotis freigelegt, in die Vene wird eine Kanüle eingeführt, um die Spülflüssigkeit (isotonische und durch Gelatine isovisköse Ringerlösung) einlaufen zu lassen. Aus der Carotis wird zuerst das zur Analyse notwendige Blut (2×100 ccm) aufgefangen. Sobald dann

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 73, S. 398.

die Hauptmenge des Blutes ausgelaufen ist, das Herz aber noch gut schlägt, läßt man langsam die Spülflüssigkeit einlaufen, bis das Herz nicht mehr arbeitet. Es findet so eine Ausspülung der Organe in streng physiologischer Weise ohne Quellungserscheinungen statt. Die Menge der verwendeten Flüssigkeit wurde immer der Größe des Tieres angemessen, erreichte aber auch beim größten Hunde nicht mehr als 2 Liter, so daß man kaum Gefahr lief, etwa Neuronal künstlich auszuschwemmen. Die Temperatur der Spülflüssigkeit betrug 37—38° C. Es gelang auf diese Art jedesmal, praktisch blutleere Gehirne zu erhalten. Darauf wurden dem Tiere das Gehirn, ein abgewogenes Stück Leber und der Magen- und Duodenalinhalt entnommen und mit der Blutportion quantitativ auf Neuronal analysiert.

Zur Feststellung des Gehaltes der Hirnsubstanz und der anderen Organe an Neuronal wurde, wie bereits erwähnt, das darin enthaltene Brom bestimmt.

Die Voruntersuchungen für die chemische Methodik dauerten ziemlich lange, weil einerseits das Material schwierig zu verarbeiten, andererseits an die Genauigkeit große Anforderungen zu stellen waren. Ich habe es zuerst mit der durch v. Wyss[1]) ausgearbeiteten Methodik versucht. Diese besteht darin, daß das anorganische Brom aus den Organen extrahiert und dann das farblose Filtrat mit konzentrierter Schwefelsäure und Kaliumbichromat in einem Kolben leicht erwärmt wird, um das Brom zu vertreiben. Dieses leitet man in einem kräftigen Luftstrom durch eine Serie von Standgläsern, in welchen sich eine Jodkalilösung in verschiedenen Konzentrationen befindet. Das entweichende Jod wird mit Natriumthiosulfat titriert und daraus das Brom berechnet.

Diese Methode hat sich aber für die Bestimmung von organisch gebundenem Brom nicht bewährt. Die Werte fielen immer um 20 bis 25% zu niedrig aus. Sehr genaue Ergebnisse erhielt ich dagegen nach folgendem Verfahren: Das entblutete Gehirn wird gleich in der Nickelschale zerstückelt und gut mit etwas Ätzkali in Substanz vermischt, darauf getrocknet und vorsichtig verbrannt. Sodann zieht man die Kohle mit etwas heißem Wasser aus, dampft, ohne zu filtrieren, ein und verascht. Nun wird die Asche in heißem Wasser aufgenommen und filtriert. Das Filtrat muß ganz klar und farblos sein, anderenfalls soll es nochmals verdampft und eventuell unter Zusatz von Salpeter verascht werden. Die farblose Lösung, die nun das organisiert

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 55, S. 263.

eingeführte Brom als Bromkalium enthält, wird am besten unter Erwärmen mit Salz- oder Schwefelsäure neutralisiert oder leicht angesäuert, sodann mit Chlorwasser titriert. Das Chlorwasser verdrängt das Brom aus seiner anorganischen Verbindung, was eine Gelbfärbung der Lösung bedingt, und zwar so lange, als noch Brom enthalten ist. Näheres über diese Methode findet sich bei Treadwell[1]). Es empfiehlt sich, das Filtrat möglichst einzuengen. Dadurch wird der Farbenumschlag deutlicher. Das Chlorwasser muß natürlich farblos und stark verdünnt sein.

Das Blut und die Leber wurden ganz gleich behandelt wie das Gehirn. Der Mageninhalt wurde mit etwas Kalilauge alkalisch gemacht und eingedampft, dann in der Nickelschale mit etwas Ätzkali und Substanz verascht. Die ganze Prozedur muß sehr vorsichtig ausgeführt werden, vor allem muß man jedes Glühen vermeiden. Die Schalen wurden nie der direkten Flamme ausgesetzt, sondern immer über dem Asbestring erhitzt; besonders beim Blut und bei großen Gehirnen mußte öfters drei- bis viermal eingedampft und verascht werden, bis das Filtrat farblos war. Bei Beobachtung aller Vorsichtsmaßregeln beeinträchtigt dies die Analyse in keiner Weise, erfordert aber viel Zeit.

Die nach diesen Verfahren ausgeführten Kontrollanalysen ergaben sehr befriedigende quantitative Resultate. Von dem den Organen zugesetzten Neuronal wurden 99,7, 100 und 100,5% wiedergefunden.

Versuche.

1. Versuch. Hund A. 9. I. 14. 7,1 kg Gewicht.

Da zuerst die schlafmachende Dosis ausprobiert werden mußte, erhielt der Hund in den nüchternen Magen 9,38 Uhr a. m. 3 g Neuronal = 0,42 g pro Kilogramm Gewicht.

Puls vor der Darreichung 120 Schläge, Atmung 20. Schon nach etwa 5 Minuten wird das Tier etwas unruhig, bald darauf stellen sich Koordinationstörungen ein und der Gang wird stark schwankend. Nach 10 Minuten legt sich das Tier nieder und verfällt bald in festen Schlaf.

9,55 Uhr a. m. ist es fest eingeschlafen.

Puls 180, Atmung 26; auf Kneifen und Stechen erfolgt keine Reaktion mehr. Der Kornealreflex ist erloschen und der Pupillarreflex träge.

10,05 Uhr Atmung 26; Puls 180 }
10,20 Uhr Atmung 40; Puls 180 } fester Schlaf.
10,30 Uhr Atmung 25; Puls 180 }

10,55 Uhr, also nach einer Stunde Schlaf, Atmung 30, Puls 170; zu den übrigen Erscheinungen gesellt sich ein heftiges Zittern und Zucken

1) Lehrbuch der Analyt. Chemie.

des ganzen Körpers, besonders der Extremitäten, wohl ein Intoxikationssymptom. Dieser Zustand dauerte 60 Stunden an. Mit der Zeit ging der Puls auf etwa 90 Schläge herunter, die Atmung bewegte sich immer um 30 herum, die Sensibilitätsstörung blieb unverändert, ebenso das Zittern. Nach 62 Stunden erwachte das Tier, es dauerte aber noch einen ganzen Tag, bis es sich einigermaßen erholt hatte.

2. Versuch. Hund A. 15. I. 14. 6,2 kg Gewicht.

Gestützt auf das Resultat des ersten Versuches, ging ich mit der Dosis auf 0,1 g pro Kilogramm Gewicht hinunter. 9,30 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm Gewicht nüchtern mit der Sonde, total also 0,62 g Neuronal.

Nach 5 Minuten schwankender Gang, bald darauf legt sich das Tier nieder und ist

9,40 Uhr eingeschlafen. Puls 160; Atmung 24.

Stechen und Kneifen sind erfolglos, Kornealreflex erloschen. Das vorhin beschriebene Zittern stellt sich auch bald wieder ein, ist jedoch nicht so heftig.

10,00 Uhr Puls 145; Atmung 20.
10,20 Uhr Puls 145; Atmung 22.
10,40 Uhr Puls 150; Atmung 25.
11,10 Uhr Puls 150; Atmung 24.
11,40 Uhr Puls 150; Atmung 18.

Der Schlaf ist unverändert, auch das Zittern hält noch an.

2,00 Uhr p. m. erwacht das Tier, bleibt aber noch liegen, es zittert noch etwas. Puls 150; Atmung 25.

3,30 Uhr. Der Hund kann schon ganz gut gehen, schwankt nur sehr wenig und erscheint ganz munter.

3. Versuch. Hund A. 20. I. 14. 6,4 kg Gewicht.

8,52 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm, total also 0,64 g. Es stellt sich wieder nach etwa 5 Minuten das Schwanken mit den Koordinationsstörungen ein.

9,00 Uhr schläft das Tier ein.
9,20 Uhr Puls 120; Atmung 12.
9,40 Uhr Puls 80; Atmung 12.
10,30 Uhr Puls 90; Atmung 13.

Das Zittern hat sich auch wieder eingestellt.

11,20 Uhr Puls 84; Atmung 12.
11,40 Uhr Puls 84; Atmung 12.

Dieser ruhige Schlaf dauert bis

2,00 Uhr p. m., dann erwacht das Tier und läuft nach einiger Zeit ganz munter und ziemlich sicher umher.

Da die beiden letzten Versuche mit je 0,1 g Neuronal pro Kilogramm Gewicht eine ziemlich übereinstimmende und regelmäßige Wirkung gezeigt haben, wurde zum letzten und definitiven Versuche mit diesem Tier geschritten.

4. Versuch. Hund A. 26. I. 14. 6,5 kg Gewicht.

8,40 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm Gewicht, total = 0,65 g. Die Wirkung zeigt sich nach der gewöhnlichen Zeit und in der üblichen Form, doch ist das Tier etwas unruhig.

9,00 Uhr schläft es ein.

10,40 Uhr, also 2 Stunden nach Darreichung des Mittels, wird der Hund nach der schon beschriebenen Methode getötet. Ausnahmsweise wurde hier noch schnell eine Messung des Blutdruckes vorgenommen, die einen Druck von 150 mg Hg ergab, somit eine völlig normale Zahl.

Die quantitative Analyse der Organe ergab:

Gewicht des Gehirns 65 g, Bromgehalt 5,5 mg. Auf 100 g 8,4 mg.
In Prozent des eingeführten Neuronals 2 %. Auf 100 g 3 %.

In 100 ccm Blut gefunden 32 mg Brom. Auf 500 ccm Blut berechnet 160 mg[1]).
In Prozent des eingeführten Neuronals 60 %.

Als unresorbiert in Magen und Darm gefunden 45 mg Brom.
In Prozent des eingeführten Neuronals 16,5 %.

1. Versuch. Hund B. 9. I. 14. 15,2 kg Gewicht.

2,43 Uhr p. m. erhält das Tier 0,25 g Neuronal pro Kilogramm Gewicht, total also 3,8 g. Puls war 104; Atmung 18.

Es stellt sich auch hier nach 5—6 Minuten das Schwanken als Folge der Koordinationsstörungen ein.

2,56 Uhr tritt leichter Schlaf ein, doch ist das Tier noch zu wecken.

3,11 Uhr fester Schlaf. Atmung 22; Puls 160. Kornealreflex noch nicht ganz erloschen, Sensibilität sehr stark herabgesetzt, Sehnenreflexe erhöht. Auf heftige Reize reagiert das Tier aber noch.

3,23 Uhr Atmung 20; Puls 160; Kornealreflex erloschen, sonstiger Zustand unverändert.

4,11 Uhr Atmung 16; Puls 144.

5,11 Uhr Atmung 15; Puls 140.

Das Zittern des Körpers hat sich auch hier eingestellt, doch nicht in so hohem Maße wie bei Tier A.

Dieser tiefe Schlaf dauerte 18 Stunden, 5—6 Stunden nach dem Erwachen hatte sich der Hund gut erholt und lief munter umher.

2. Versuch. Hund B. 11. I. 14. 14 kg Gewicht.

Auch 0,25 g pro Kilogramm Gewicht war zu stark wirkend gewesen, deshalb erhielt der Hund, wie Hund A,

9,00 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm Gewicht, total also 1,4 g.

---

1) Die Blutmenge der Tiere wurde dadurch berechnet, daß man das Gewicht des Tieres durch 13 dividierte. Diese Art der Berechnung bringt es selbstverständlich mit sich, daß die Summe der Prozente bald höher bald niedriger als 100 ausfällt.

Das Tier legt sich gleich nieder und ist

9,10 Uhr fest eingeschlafen.

9,15 Uhr Atmung 26; Puls 120; Sensibilität stark herabgesetzt, Kornealreflex sehr träge.

9,25 Uhr a. m. Puls 108; Atmung 30.

9,40 Uhr a. m. Puls 84; Atmung 20.

9,55 Uhr a. m. Puls 84; Atmung 20.

10,10 Uhr a. m. Puls 82; Atmung 17.

10,40 Uhr a. m. Puls 70; Atmung 13.

11,10 Uhr a. m. Puls 70; Atmung 12.

Stets noch fester Schlaf. Tier erwacht bei starkem Kneifen, schläft aber gleich wieder ein.

11,40 Uhr Puls 100; Atmung 15.

1,30 Uhr p. m. erwacht das Tier und verbringt die nächste Zeit in leichtem Halbschlafe.

2,30 Uhr kann es etwas schwankend gehen.

3,30 Uhr läuft es ganz gut, erscheint aber noch ziemlich träge.

3. Versuch. Hund B. 19. I. 14. 14,85 kg Gewicht.

8,56 Uhr a. m. wieder 0,1 g Neuronal pro Kilogramm Gewicht, total also 1,485 g Neuronal. Das Tier legt sich wieder gleich hin und schläft nach 8 Minuten ein.

9,10 Uhr Puls 92; Atmung 15; reagiert nicht mehr auf Anrufen, wohl aber noch auf heftiges Anfassen. Kornealreflex vorhanden.

9,30 Uhr Puls 88; Atmung 15
10,20 Uhr Puls 84; Atmung 14 } stets tiefer Schlaf.
11,10 Uhr Puls 80; Atmung 12

2,00 Uhr p. m. erwacht das Tier und ist bald wieder ganz munter.

Nachdem ich so ein klares Bild von der Normalwirkung der betreffenden Neuronaldosis gewonnen hatte, wurde nun ein Versuch mit derselben Dosis bei einem Aufregungszustande an demselben Hunde durchgeführt.

4. Versuch. Hund. B. 22. I. 14. Gewicht 14,4 kg.

9,05 Uhr a. m. erhielt das Tier eine subkutane Injektion von 0,1 g des Monomethylderivats des ac-β-T. 4 Minuten nach der Injektion setzt die Wirkung ein. Das Tier wird immer unruhiger, schnüffelt herum und winselt, bellt auch zuweilen ganz unmotiviert, was alles deutlich auf Halluzinationen hinweist. Die Pupillen sind maximal erweitert, Atmung und Herzaktion außerordentlich beschleunigt.

9,15 Uhr. Bei voller Ausbildung des Aufregungszustandes erhält das Tier die übliche Neuronaldosis, 0,1 g pro Kilogramm Gewicht, total also 1,44 g.

9,25 Uhr. Die Aufregung dauert in unverminderter Stärke an, trotzdem das Tier sonst nach dieser Zeit schon schlief.

9,35 Uhr. Zustand ist unverändert. Es ist wegen der steten motomotorischen Unruhe nicht möglich, Puls und Atmung zu zählen.

9,45 Uhr. Zustand unverändert.

10,00 Uhr. Die Aufregung dauert, von einigen ruhigeren Intervallen unterbrochen, immer noch an. Jetzt kann man aber deutlich die Koordinationsstörungen konstatieren, besonders an den hinteren Extremitäten. Diese Bewegungshemmung steigert sichtlich die psychische Aufregung des Tieres.

10,45 Uhr. Bewegungsstörung wird deutlicher.

11,00 Uhr. Das Tier wälzt sich winselnd auf dem Boden herum, es ist nicht fähig, sich aufzurichten.

11,30 Uhr das nämliche Bild.

3 Uhr p. m. Das Tier ist etwas ruhiger geworden, doch sind die Pupillen noch stark erweitert, die Ataxie dauert an.

4 Uhr. Zustand unverändert.

5 Uhr hat endlich die Unruhe bedeutend nachgelassen, ebenso die Bewegungsstörungen. Die Pupillen sind jedoch noch erweitert.

6 Uhr. Das Tier ist ziemlich ruhig und kann, noch etwas schwankend, gehen.

Jedenfalls hatte dieser Versuch im Vergleich zu denen am normalen Tiere mit aller Deutlichkeit ergeben, daß der künstlich verursachte Aufregungszustand die hypnotische Wirkung der sonst genügenden Neuronaldosis fast völlig aufhob, wie dies auch beim Menschen der Fall zu sein pflegt. Es fragt sich nun, wie in quantitativer Hinsicht die Mengen des Narkotikums im Gehirn bei beiden Zuständen sich verhalten. Daß wegen des Aufregungszustandes gar kein Neuronal ins Gehirn eindringe, ist wenig wahrscheinlich. Die deutliche Bewegungsstörung, welche ich bei dem Tier beobachtete, weist unbedingt auf eine narkotische Einwirkung auf die Bewegungszentren hin, was natürlich nur durch ein Eindringen des Narkotikums in die Gehirnsubstanz bewirkt werden kann. Auf Grund aller der vorausgehenden Beobachtungen an diesem Tiere wurde nun der analytische Versuch ausgeführt.

5. Versuch. Hund B. 31. I. 14. Gewicht 13,6 kg.

8,40 Uhr a. m. subkutane Injektion von 0,1 g des Monomethylderivats des β-T. Die Aufregung setzt wieder bald ein und bietet das nämliche Bild wie beim vorhergehenden Versuch.

8,56 Uhr. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm, total also 1,36 g.

9,16 Uhr. Die Aufregung dauert unverändert an, es stellen sich auch diesmal wieder die Koordinationsstörungen ein. Eine schlafmachende Wirkung des Neuronals bleibt wieder vollständig aus.

11,00 Uhr wird das Tier getötet.

Die quantitative Analyse der Organe von Hund B ergab: Gewicht des Gehirns 89 g; Analyse verunglückt.

In 100 ccm Blut gefunden 43 mg Brom; auf 1050 ccm berechnet 455 mg. In Prozenten des eingeführten Neuronals 75 %.

In der Leber 83 mg Brom; in Prozenten des eingeführten Neuronals 15 %.

In Magen und Darm 58 mg Brom; in Prozenten des eingeführten Neuronals 10 %.

1. Versuch. Hund C. 13. I. 14. Gewicht 20,4 kg.

Puls 84; Atmung 25.

8,56 Uhr a. m. 0,1 g Neuronol pro Kilogramm Gewicht, total 2,04 g.

5—6 Minuten nachher leichte Unruhe, schwankender Gang, nach 8 Minuten legt sich das Tier hin und ist nicht mehr imstande, sich aufzurichten, es kämpft aber ganz intensiv und zuerst mit Erfolg gegen den Schlaf. Puls 84—92; Atmung 24.

11,00 Uhr schläft es aber schließlich doch ein, reagiert aber doch noch auf Anrufen und Stechen. Dieser leichte Schlaf dauert noch um

3,00 Uhr p. m. an; Puls 100; Atmung 15.

7,00 Uhr ist das Tier ganz munter.

Dieses abweichende Ergebnis rührt daher, daß es sich um ein sehr mißtrauisches, frisch angekommenes Tier handelte. Wie der folgende Versuch beweist, reagiert auch dieses Tier in normaler Weise, nachdem es sich etwas an die Umgebung gewöhnt hat.

2. Versuch. Hund C. 21. I. 14. Gewicht 21,1 kg.

9,05 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm Gewicht, total also 2,11 g.

9,20 Uhr ist das Tier eingeschlafen, reagiert aber noch auf Anrufen.

9,30 Uhr. Puls 76; Atmung 16; leichter Schlaf.

10,00 Uhr. » 70; » 16; » »

10,30 Uhr leichter Schlaf.

12,00 Uhr » »

2,00 Uhr p. m. ist das Tier wieder wach.

2,30 Uhr kann es ziemlich gut gehen, ist aber anscheinend noch schläfrig, legt sich hin und schläft bald wieder fest ein.

3,30 Uhr. Puls 60; Atmung 12;

5,30 Uhr ist das Tier wieder munter.

3. Versuch. 23. I. 14. Gewicht 20,8 kg.

8,52 Uhr a. m. subkutane Injektion von 0,1 g der Base des ac-Tetrahydro-β-Naphthylamin. Nach etwa 1/4 Stunde stellen sich die Zeichen einer leichten Erregung ein. Die Pupille erweitert sich und die Atmung wird beschleunigt, da jedoch die Dosis nicht zu genügen scheint, erhält des Tier

9,22 Uhr eine weitere Injektion, diesmal 0,025 g der Base.

9,45 Uhr. Die Aufregung ist bedeutend heftiger, die Pupille stark erweitert.

10,00 Uhr. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm, total 2,1 g. Der Erregungszustand steigert sich zusehends und bietet im wesentlichen das gleiche Bild wie beim entsprechenden Versuch mit Hund B.

10,20 Uhr. } Heftige Aufregung, es ist nicht möglich, Atmung und Pulse zu zählen. Die Pupille ist maximal erweitert.

11,00 Uhr. } Die Erregung steigert sich zusehends, dazu kommt die Bewegungsstörung, durch welche das Tier noch mehr gereizt wird.

12,00 Uhr. Heulend wälzt sich das Tier im Käfig herum, so daß man genötigt ist, es durch Chloralhydrat zu beruhigen. Die durch das letztere Mittel schließlich erzeugte tiefe Narkose dauert den ganzen Nachmittag an, doch tritt leider abends 9 Uhr Exitus ein.

Die quantitative Analyse an Hund C ergab:

Gewicht des Gehirns 80 g; Bromgehalt 9 mg; auf 100 g ber. 11 mg.
In Prozenten des eingeführten Neuronals 0,96 %; auf 100 g ber. 1,2 %.

Das Blut und die übrigen Organe konnten begreiflicherweise nicht analysiert werden.

1. Versuch. Hund D. 29. I. 14. Gewicht 9,3 kg.

8,40 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm Gewicht, total 0,93 g. Wie gewöhnlich stellt sich nach einigen Minuten das Schwanken ein, begleitet von deutlichem Schlafbedürfnis.

9,15 Uhr schläft das Tier fest; Atmung 18; Puls 100.

9,30 Uhr Atmung 16; Puls 100; leichter Schlaf.

10,00 Uhr leichter Schlaf.

10,30 Uhr ist das Tier wieder wach und ganz munter. Von der Bewegungsstörung ist kaum mehr etwas zu bemerken.

Da die gewöhnliche Dosis von 0,1 g pro Kilogramm bei diesem anscheinend recht intelligenten und wachsamen Tiere nicht genügte, erhielt es beim

2. Versuch, 4. II, 14

8,55 Uhr a. m. 0,15 g Neuronol pro Kilogramm, total bei einem Gewicht von 9,7 kg 1,45 g. Das Tier wehrt sich wieder eine Zeitlang, legt sich dann aber nieder und ist

9,25 Uhr fest eingeschlafen. Es reagiert bald nicht mehr auf Anrufen und Anfassen. Nach einiger Zeit jedoch stellt sich wieder das Zittern der Extremitäten ein, wie bei den hohen Dosen der anderen Tiere.

12,00 Uhr noch fester Schlaf.

3,00 Uhr p. m erwacht es und ist nach 1 Stunde ganz munter.

3. Versuch. 13. II. 14. Gewicht 9 kg.

Der Verlauf des vorhergehenden Versuches genügte zur Feststellung der Schlafdauer und Intensität, und so folgte der definitive Versuch mit dem Aufregungsmittel.

3,15 Uhr p. m. 4 ccm (0,08 g) des Monomethyls des β-T. subkutan. Die Aufregung setzt bald ein und bietet genau dasselbe Bild wie bei den anderen Tieren, ist jedoch nicht so heftig.

3,30 Uhr 0,15 g Neuronal pro Kilogramm, total also 1,35 g. Abgesehen von der Bewegungshemmung kommt keine andere Wirkung des

Neuronals zur Geltung, und so kann das Tier, wie gewohnt nach 2 Stunden durch Entbluten getötet werden.

Die quantitative Analyse der Organe von Hund D ergab:

Gewicht des Gehirns 68 g; Bromgehalt 8,12 mg; auf 100 g berechnet 11,9 mg.

In Prozenten des eingeführten Neuronals 1,4 %; auf 100 g berechnet 2,05 %.

In 100 ccm Blut gefunden 66 mg Brom; auf 700 ccm Blut berechnet 470 mg.

In Prozenten des eingeführten Neuronals 77 %.

In der Leber 57 mg Brom; in Prozenten des eingeführten Neuronals 10 %.

In Magen und Darm 90 mg; in Prozenten des eingeführten Neuronals 15 %.

Diese erste beim erregten Tier einwandfrei durchgeführte quantitative Analyse zeigt uns, daß die Nichtwirkung des Neuronals keinesfalls herrühren kann von einem Fehlen des Narkotikums im Gehirn. Die gefundene Menge ist sogar etwas größer als die beim normalen Zustand angetroffene.

1. Versuch. Hund E. 30. I. 14. Gewicht 7,8 kg.

8,40 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm, total 0,78 g. Die Koordinationsstörungen setzen schon nach 4 Minuten ein. Nach kurzem Kampfe legt sich das Tier hin und ist um

9,00 Uhr fest eingeschlafen.

9,20 Uhr tiefer Schlaf; Puls 80; Atmung 12. Dieser feste und regelmäßige Schlaf dauert bis 4,00 Uhr p. m.

Dieser Hund reagierte so prompt auf das Mittel, daß man nach Ablauf der bestimmten Frist zum definitiven Versuche schritt. Das Tier war als Kontrolltier bestimmt.

2. Versuch. 4. II. 14. Gewicht 8 kg.

4,00 Uhr p. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm, total 0,8 g.

4,15 Uhr schläft das Tier ein und liegt die nächsten 2 Stunden in tiefem Schlafe.

6,00 Uhr durch Entbluten getötet.

Die Analyse der Organe von Hund E ergab:

Gewicht des Gehirns 71 g; Bromgehalt 6,3 mg; auf 100 g berechnet 9 mg.

In Prozenten des eingeführten Neuronals 1,87 %; auf 100 g berechnet 2,6 %.

In 100 ccm Blut 40 mg Brom; auf 600 ccm Blut berechnet 240 mg Bromgehalt.

In Prozenten des eingeführten Neuronals 76 %.

In der Leber 35 mg Brom; in Prozenten des eingeführten Neuronols 12 %.
In Magen und Darm nur Spuren.

Die analytischen Ergebnisse stimmen somit ziemlich gut mit denen der anderen Normalversuche bei einer Dosis von 0,1 g pro Kilogramm überein. Es wurde daher von einer weiteren Untersuchung bei dieser Dosis abgesehen.

1. Versuch. Hund F. 30. I. 14. Gewicht 9,9 kg.

8,48 Uhr a. m. 0,1 g Neuronol pro Kilogramm,

9,00 Uhr schläft das Tier schon fest. Dieser ruhige und tiefe Schlaf dauert bis nachmittags gegen

5,00 Uhr. Dann wird das Tier aber bald munter und läuft ganz gut herum.

2. Versuch. 3. II. 14. Gewicht des Hundes 10,1 kg.

9,00 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm.
9,10 Uhr schläft das Tier wieder fest. Der Schlaf dauert an bis
5,00 Uhr p. m., dann erholt sich das Tier sehr rasch.
Diese beiden Versuche decken sich so gut, daß am
10. II. 14 der definitive Versuch vorgenommen werden konnte.

3. Versuch. Gewicht des Tieres 9,7 kg.

8,08 Uhr p. m. subkutane Injektion von 3 ccm (0,06 g) des Monomethyls des ac-β-T. Das Mittel wirkt, wie schon beschrieben, nach kurzer Zeit. Sobald die Aufregung einigermaßen ausgebildet ist, erhält der Hund

3,24 Uhr 0,1 g Neuronol pro Kilogramm. Der Verlauf ist der nämliche wie schon ausgeführt, Halluzinationen, Heulen und Umherwälzen, maximale Pupillenerweiterung, stark beschleunigte Atmung und Herzaktion. Die Aufregung wird auch hier wieder besonders durch die infolge der Neuronalwirkung sich einstellenden Bewegungsstörungen genährt.

5,24 Uhr, also 2 Stunden später, wird das Tier durch Entbluten getötet.

Die quantitative Analyse der Organe von Hund F ergab:

Gewicht des Gehirns 70 g· Bromgehalt 7 mg; auf 100 g berechnet 10 mg.

In Prozenten des eingeführten Neuronals 1,75 %; auf 100 g berechnet 2,5 %.

In 100 g ccm Blut 41 mg Brom; auf 750 ccm berechnet 300 mg.
In Prozenten des eingeführten Neuronals 78 %.

In der Leber 36 mg Bromgehalt; in Prozenten des eingeführten Neuronals 10 %.

In Magen und Darm 30 mg Brom; in Prozenten des eingeführten Neuronals 8 %.

1. Versuch. Hund G. 7. II. 14. Gewicht 6,4 kg.

8,50 Uhr a. m. erhält das Tier 0,1 g Neuronal pro Kilogramm Gewicht. Es wurde von nun an auf die genaue Beobachtung von Atmung und Puls verzichtet, da sich dabei nichts Bemerkenswertes ergeben hatte. Das Augenmerk wurde nur auf Eintritt, Dauer und Intensität des Schlafes gerichtet.

9,00 Uhr a. m. schläft das Tier ein.

10,00 Uhr
12,00 Uhr } tiefer Schlaf.
2,00 Uhr

4,00 Uhr p. m. erwacht das Tier und hat sich nach einer Stunde ganz gut erholt.

2. Versuch. 11. II. 14. Gewicht 6,2 kg.

8,30 Uhr a. m. 0,1 g Neuronol pro Kilogramm.

8,45 Uhr ist das Tier fest eingeschlafen

10,00 Uhr
12,00 Uhr } fester und ruhiger Schlaf.
2,00 Uhr

4,00 Uhr p. m. erwacht das Tier und ist bald wieder munter.

3. Versuch. 17. II. 14.

Dieser Hund war zum Kontrollhund bestimmt, und da uns die Wirkung bei einer Dosis von 0,1 g pro Kilogramm geklärt schien und auch die analytischen Daten hierfür bekannt waren, erhielt dieses Tier 0,15 g pro Kilogramm Gewicht. Es wurde dabei der Zweck verfolgt, zu untersuchen, ob unter diesen Umständen auch eine größere Menge des Narkotikums ins Gehirn gelange.

3,30 Uhr p. m. 0,15 g pro Kilogramm Gewicht, total also bei einem Gewichte von 6,25 kg 0,94 g Neuronal.

3,45 Uhr ist das Tier fest eingeschlafen. Der Schlaf dauert an.

5,30 Uhr durch Entblutung getötet.

Die quantitative Analyse der Organe von Hund G. ergab:

Gewicht des Gehirns 61 g; Bromgehalt 5,8 mg; auf 100 g berechnet 9,5 mg.

In Prozenten des eingeführten Neuronals 1,48 %; auf 100 g berechnet 2,4 %.

In 100 ccm Blut gefunden 52 mg Brom; auf 500 ccm berechnet 260 mg Bromgehalt.

In Prozenten des eingeführten Neuronals 70 %.

In der Leber 90 mg Brom; in Prozenten des eingeführten Neuronals 20 %.

In Magen und Darm 40 mg Brom; in Prozent des eingeführten Neuronals 9 %.

1. Versuch. Hund H. 7. II. 14. Gewicht 6,3 kg.

8,55 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm. Auch dieses Tier wehrt sich zuerst heftig gegen den Schlaf.

9,25 Uhr ist es eingeschlafen.
10 Uhr fester Schlaf, der bis nachmittags
3 Uhr andauert, dann erwacht das Tier.

2. Versuch. 11. II. 14. Gewicht 5,9 kg.

8,28 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm.

8,50 Uhr ist das Tier eingeschlafen. Der tiefe und ruhige Schlaf dauert bis 1 Uhr p. m.

3 Uhr ist das Tier munter.

3. Versuch. 20. II. 14. Gewicht 5,65 kg.

Dieses sonst schon sehr lebhafte und unruhige Tier schien mir geeignet für einen Kontrollversuch bei Aufregung. Bis jetzt waren diese Zustände durch chemische Mittel indirekt herbeigeführt worden. Es wurde deshalb hier versucht, durch direkte psychische Aufregung das Tier vom Neuronalschlaf abzuhalten.

3,30 Uhr p. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm, total = 0,56 g. Nun wurde das Tier 2 Stunden lang unterhalten und am Schlafen verhindert. Es wurde ihm z. B. zeitweilig eine Katze in einem Käfig vorgeführt und dadurch das Tier ganz bedeutend erregt oder man setzte noch andere Tiere in den Käfig hinein. Durch das Zeigen einer schönen Wurst wurde seine Begierde genährt. Außerdem führte man das Tier in den Laboratorien herum. Tatsächlich gelang es auf diese Weise, daß Tier psychisch so zu erregen, daß der gewohnte Schlaf nicht eintrat, nur die motorischen Störungen stellten sich auch hier ein.

5,30 Uhr wurde es durch Entbluten getötet.

Die quantitative Analyse der Organe von Hund H ergab:

Gewicht des Gehirns 58 g; Bromgehalt 5,91 mg; auf 100 g berechnet 10,2 mg.

In Prozenten des eingeführten Neuronals 2,4%; auf 100 g berechnet 4%.

In 100 ccm Blut gefunden 42 mg Brom; auf 450 ccm berechnet 185 mg Bromgehalt.

In Prozenten des eingeführten Neuronals 78%.

In der Leber 40 mg Brom; in Prozenten 15% des eingeführten Neuronals.

Im Magen nur Spuren.

1. Versuch. Hund J. 20. II. 14. 5,2 kg Gewicht.

8,35 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm. Die gewöhnlichen Erscheinungen, wie Schwanken und große Schläfrigkeit, stellen sich bald ein, doch ist das noch ganz junge Tier aufgeregt und die Umgebung ungewohnt.

9,45 Uhr schläft das Tier jedoch ein.

10,45 Uhr erwacht es wieder und bleibt wach.

2. Versuch. 21. II. 14. Gewicht 4,95 kg.

8,35 Uhr a. m. erhält das Tier total 0,50 g Neuronal = 0,1 pro Kilogramm.

9,30 Uhr ist es fest eingeschlafen. Der ruhige Schlaf dauert bis 12 Uhr mittags, dann ist das Tier bald wieder munter.

Da dieser Hund zum Kontrolltier mit der größeren Dosis bestimmt war, wurden diese zwei Vorversuche für genügend erachtet. Es folgte der

3. Versuch. 26. II. 14. Gewicht 4,95 kg.

2,25 Uhr p. m. 0,15 g Neuronal pro Kilogramm, total also 0,75 g.
2,35 Uhr schäft das Tier ein.
4,25 Uhr durch Entbluten getötet.

Die quantitative Analyse der Organe von Hund J ergab:

Gewicht des Gehirns 70,5 g; Bromgehalt 6,8 mg; auf 100 g berechnet 9,8 mg.

In Prozenten des eingeführten Neuronals 2,22 %; auf 100 g berechnet 3,1 %.

In 100 ccm Blut gefunden 71 mg Brom; auf 380 ccm berechnet 270 mg Bromgehalt.

In Prozenten des eingeführten Neuronals 80 %.

In der Leber 20 mg Brom; bzw. 15 % des eingeführten Neuronals.
In Magen und Darm nur Spuren.

1. Versuch. Hund K. 25. II. 14. Gewicht 8,95 kg.

8,50 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm. Das Tier legt sich bald darauf nieder und schläft ein.

9,10 Uhr fester Schlaf. Dieser dauert mit kurzen Unterbrechungen bis gegen Mittag, doch ist das Tier dann noch nicht ganz munter.

2 Uhr p. m. ist das Tier vollständig wach und kann gut gehen.

2. Versuch. 2. III. 14. Gewicht 8,2 kg.

11,50 Uhr a. m. subkutane Injektion von 4 ccm (0,04 g) des Monomethyls von β. T. Die Aufregung bildet sich langsam aus.

12,20 Uhr erhält das Tier 0,15 g Neuronal pro Kilogramm, total also 1,23 g, also die größere Dosis als Parallelversuch zu Versuch mit Hund D.

12,30 Uhr noch eine Injektion von 0,04 g Monomethyl. Die Erregung war nicht ganz so heftig wie in den ersten Fällen, bot aber das gleiche Bild, mit Halluzination, maximaler Pupillenerweiterung und besonders rapider Atmung und Herzaktion. Die Bewegungsstörung wurde sehr deutlich, von Schlaf war keine Spur.

2,20 Uhr p. m. durch Entbluten getötet.

Die quantitative Analyse der Organe bei Hund K ergab:

Gewicht des Gehirns 65 g; Bromgehalt 6,95 mg; auf 100 g berechnet 10,7 mg.

In Prozenten des eingeführten Neuronals 1,36 %; auf 100 g berechnet 2,1 %.

In 100 ccm Blut gefunden 57 mg Brom; auf 640 ccm berechnet 370 mg Bromgehalt.

In Prozenten des eingeführten Neuronals 75 %.

In der Leber 80 mg Brom; bzw. 15 % des eingeführten Neuronals.
In Magen und Darm 25 mg; bzw. 5 % des eingeführten Neuronals.

1. Versuch. Hund L. 28. II. 14. Gewicht 18,2 kg.

8,45 Uhr a. m. 0,1 g Neuronal pro Kilogramm, total 1,82 g.
9 Uhr schläft das Tier fest ein.
12 Uhr fester Schlaf.
3 Uhr p. m. erwacht das Tier und erholt sich sehr rasch.
Dieser Versuch wurde als Kontrolle genügend erachtet.

2. Versuch. 5. III. 14. Gewicht des Tieres 18,5 kg.

2,25 Uhr p. m. 5 ccm (0,1 g) des Monomethyls von β. T. subkutan injiziert. Da die Aufregung nicht stark genug erschien, folgte 2,45 Uhr eine weitere Injektion von 0,06 g des Monomethyls. Jetzt steigerte sich die Erregung sehr schnell, infolgedessen erhielt das Tier

2,55 Uhr 0,1 g Neuronal pro Kilogramm Gewicht, total bei der Größe des Tieres die beträchtliche Menge von 1,85 g. Der Aufregungszustand bietet das nämliche Bild wie bei den anderen Tieren, zunächst besonders starke Bewegungsstörung mit sehr heftiger Atmung und Herzaktion, und mit maximaler Pupillenerweiterung. Kein Schlaf.

4,55 Uhr durch Entbluten getötet.

Die quantitative Analyse der Organe von Hund L ergab:

Gewicht des Gehirns 82 g; Bromgehalt 9 mg; auf 100 g berechnet 11 mg.

In Prozenten des eingeführten Neuronals 1,17 %; auf 100 g berechnet 1,42 %.

In 100 ccm Blut 45 mg Brom; auf 1400 ccm berechnet 630 mg Bromgehalt.

In Prozenten des eingeführten Neuronals 80 %.

In der Leber 90 mg Brom; bzw. 19 % des eingeführten Neuronals.
In Magen und Darm 30 mg; bzw. 3 % des eingeführten Neuronals.

Gehen wir die aus vorstehenden Versuchen sich ergebenden Resultate durch, so können wir folgendes feststellen:

Eine Dosis von 0,1 g Neuronal pro Kilogramm Körpergewicht, auf den nüchternen Magen verabreicht, genügt, um Hunde für 4 bis

7 Stunden in sehr deutliche Hypnose zu versetzen, Atmung und Puls sind dabei nicht wesentlich verändert, ebensowenig der Blutdruck. Die Sensibilität und ein Teil der Reflexe dagegen sind ziemlich herabgesetzt.

Durch größere Dosen, z. B. 0,25 g Neuronal und mehr pro Kilogramm Körpergewicht, werden die hypnotischen Erscheinungen entsprechend vertieft, und das Bild nähert sich der Narkose. Namentlich auffallend ist dabei ein starkes Zittern, das zeitweilig den ganzen Körper befällt. Seine Ursache ist zunächst noch unklar, doch werden ähnliche Erscheinungen beim Menschen beobachtet, und zwar nicht nur bei Neuronal. Bei solchen Tieren dauerte der Schlaf mitunter 60 Stunden an.

Die analytischen Untersuchungen haben ergeben, daß bei der gleichen Dosis von 0,1 g pro Kilogramm Körpergewicht auch eine auffallende Konstanz des Bromgehaltes im Gehirn vorhanden ist. Ich stelle hier die erhaltenen Zahlen nach zweistündiger Einwirkung des Neuronals zusammen.

1. Normale Hunde.

a) Absolute Menge Neuronal im Gehirn berechnet aus Bromgehalt:

Hund A	Hund E	Hund G	Hund J	Mittel
13,2 mg	15,1 mg	13,9 mg	16,3 mg	14,62 mg

b) Relative Menge Neuronal auf 100 g Gehirnsubstanz berechnet:

Hund A	Hund E	Hund G	Hund J	Mittel
20,3 mg	21,26 mg	22,8 mg	28,1 mg	23,11 mg

c) Verabreichte Menge Neuronal pro Kilogramm Tiergewicht:

Hund A	Hund E	Hund G	Hund J	Mittel
100 mg	100 mg	150 mg	150 mg	125 mg

Aus Tabelle a), b), c) ergibt sich, daß bei gleicher Versuchsanordnung die Menge des im Gehirn vorhandenen Neuronals eine recht konstante ist. Fast noch mehr auffallend als diese Konstanz ist der geringe Prozentsatz und die Kleinheit der absoluten Menge. Ich hatte ganz andere Zahlen erwartet, spricht man doch so viel von der Lipotropie der Schlafmittel, so daß man auch erwarten sollte, dafür einen deutlichen quantitativen Ausweis zu erhalten. Statt dessen geht aus Tabelle d) und e) hervor, daß von einer ganz besonderen Anziehungskraft des Gehirns im Vergleich zu den übrigen Geweben nicht wohl gesprochen werden kann.

d) Prozentuales Verhältnis des Gehirngewichtes zum Tiergewicht:

Hund A	Hund E	Hund G	Hund J	Mittel
1 %	0,88 %	0,97 %	1,46 %	1,077 %

e) Prozentuales Verhältnis des im Gehirn gefundenen zum gesamten resorbierten Neuronal:

Hund A	Hund E	Hund G	Hund J	Mittel
2,44 %	1,88 %	1,65 %	2,20 %	2,04 %

f) Verhältnis von d) zu e):

Hund A	Hund E	Hund G	Hund J	Mittel
1 : 2,44 %	1 : 2,13 %	1 : 1,70 %	1 : 1,50 %	1 : 1,93 %

Vergleicht man nun die Tabellen e) und d) miteinander und berücksichtigt dabei noch die für die Adsorption von Neuronal nicht in Betracht kommenden Gewebsteile, wie Knochen und Haut, ferner Magen-, Darm- und Blaseninhalt, so fallen die Werte für die Anziehungskraft des Gehirns (in der Tabelle f durch das Verhältnis d zu e ausgedrückt) noch niedriger aus. Da ich auf die Ausarbeitung der analytischen Technik ganz besondere Sorgfalt verwendet hatte, so kann es sich nicht um eine Täuschung handeln. Wir werden uns auf Grund dieser quantitativen Ergebnisse in Zukunft daran gewöhnen müssen, das Wesen der Narkose mehr in einer besonderen qualitativen Empfindlichkeit des Gehirns für die betreffenden Substanzen als in einem quantitativen Überwiegen der letzteren im Zentralnervensystem zu suchen. Dementsprechend haben auch meine Versuche ergeben, daß keine einfache Proportionalität besteht in dem Sinne, daß bei doppelter Intensität der Wirkung auch eine doppelte Menge des Hypnotikums im Gehirn gefunden wird. Es scheint mir vielmehr die Intensität der Wirkung proportional zu sein der Wurzel aus den betreffenden Substanzmengen. Es müßten jedoch in dieser Richtung noch weit mehr Versuche, und zwar mit verschiedenen Hypnoticis ausgeführt werden, um zur Aufstellung eines bestimmten Gesetzes gelangen zu können.

So weit, was die Verhältnisse bei normalen Tieren anbetrifft.

Bei den künstlich herbeigeführten Aufregungszuständen haben die sonst gut wirksamen Neuronaldosen in bezug auf den Eintritt des Schlafes vollkommen versagt. Immer deutlich vorhanden war jedoch eine durch das Neuronal verursachte motorische Störung. Durch diese Erscheinung wird von vornherein die Annahme hinfällig, es sei die verminderte Wirksamkeit der Hypnotika beim Erregungszustand auf eine Behinderung ihres Eindringens in die Ge-

hirnsubstanz zurückzuführen. Des genaueren aber wird diese Annahme durch die bei den erregten Tieren erhaltenen Analysenresultate widerlegt.

2. Aufgeregte Hunde.

a) Absolute Menge Neuronal im Gehirn, berechnet aus Bromgehalt:

Hund C	Hund D	Hund F	Hund H	Hund K	Hund L	Mittel
21,6 mg	19,5 mg	17,0 mg	14,2 mg	16,7 mg	21,6 mg	18,43 mg

b) Relative Menge Neuronal auf 100 g Gehirnsubstanz berechnet:

Hund C	Hund D	Hund F	Hund H	Hund K	Hund L	Mittel
27,25 mg	28,3 mg	24,3 mg	24,5 mg	25,7 mg	26,3 mg	26,06 mg

c) Verabreichte Menge Neuronal pro Kilogramm Tiergewicht:

Hund C	Hund D	Hund F	Hund H	Hund K	Hund L	Mittel
100 mg	150 mg	100 mg	100 mg	150 mg	100 mg	116,6 mg

Es ergibt sich aus dieser Tabelle im Vergleich mit der ersten, daß im Aufregungszustand sogar eine größere Menge des Hypnotikums den Weg in die Gehirnsubstanz findet als beim normalen. Auch hier sind die Werte ziemlich konstant, trotz der ganz verschiedenen Hirngewichte, der verschiedenen Größe der Tiere und dementsprechend auch der Verschiedenheit der angewandten absoluten Dosis. Der beim Aufregungszustand gefundene Mehrbetrag im Gehirn findet wohl seine beste Erklärung durch die Annahme, daß das Gehirn der erregten Tiere funktionell mehr leistete als das der normalen, und daß es infolgedessen auch mehr Blut an sich zog und mit dem Blute selbstverständlich auch eine größere Menge des Narkotikums. Das scheint mir die einfachste Erklärung. Sie fußt auf der Tatsache, daß das Gehirn sich nicht als ein Ort mit besonderer quantitativer Anziehungskraft für das Narkotikum erwiesen hat, sondern daß die prozentuale Verteilung des Schlafmittels auf dasselbe sicher parallel geht dem prozentualen Anteil des Gehirns am Körpergewicht nach Abzug der nicht funktionierenden Gewebsteile. Dies sei auch hier durch die Tabellen d), e) und f) illustriert.

d) Prozentuales Verhältnis des Gehirngewichtes zum Tiergewicht:

Hund C	Hund D	Hund F	Hund H	Hund K	Hund L	Mittel
0,38 %	0,75 %	0,72 %	0,92 %	0,79 %	0,44 %	0,66 %

e) Prozentuales Verhältnis des im Gehirn gefundenen Neuronals zum resorbierten:

Hund C	Hund D	Hund F	Hund H	Hund K	Hund L	Mittel
1,08 %	1,77 %	1,81 %	2,53 %	1,42 %	1,22 %	1,64 %

f) Verhältnis von d) zu e):

Hund C	Hund D	Hund F	Hund H	Hund K	Hund L	Mittel
1:2,84%	1:2,36%	1:2,51%	1:2,75%	1:1,79%	1:2,77%	1:2,5%

Betrachten wir das Verhältnis der Werte für die Anziehungskraft des Gehirns im normalen und im erregten Zustande zueinander, so finden wir dies durch die Zahlen 1,93 : 2,5 ausgedrückt.

Wenn daher bei Erregungszuständen eine größere Menge Neuronal im Gehirn gefunden wird, so kann dies meines Erachtens nur einen Beweis dafür abgeben, daß der Erregungszustand verbunden ist mit einer besseren Durchblutung, mit einer aktiven Hyperämie im Gehirn. Es bedingt somit der Übergang vom normalen zum Erregungszustand der Gehirnzellen durchaus keine Verschiebung des Teilungskoeffizienten für die Narkotika. Wenn aber die chemischen Verhältnisse bezüglich Adsorption, Durchlässigkeit usw. bei den normalen und erregten Gehirnzellen die gleichen bleiben, die Wirksamkeit der Narkotika aber beim Erregungszustand völlig versagt, so ergibt sich als Konsequenz die Auffassung, daß der Aufregungszustand biologisch einfach der Antagonist der Hypnose ist, und zwar im Sinne einer physiologischen Mehrleistung des funktionierenden Protoplasmas. Man darf demnach auch eine gewisse Proportionalität erwarten zwischen Intensität der Aufregung und Höhe der zu ihrer Beseitigung nötigen Dosierung. Dies ist in der Praxis bereits nachgewiesen worden. Für jeden Erregungszustand gibt es eine bestimmte Dosis eines Narkotikums, welche im Blute die für den Zustand der Mehrleistung des Zentralnervensystems notwendige toxische Grenzkonzentration schafft. Die dadurch erzielten Wirkungen gleichen schließlich denen bei normalen Individuen, jedoch ist die Dosis zur Erreichung dieser Wirkungen auf ein höheres Niveau eingestellt. Folgerichtig kann es dabei vorkommen, daß bei ungleichmäßiger Verteilung der Erregungszustände einzelne Gegenden des Gehirns durch das Narkotikum stärker beeinflußt werden als andere; darauf beruhen die verschiedenen Wirkungen auf motorische und psychische Funktionen, wie sie sich bei unseren Versuchen ergeben haben. Dies bedeutet unter Umständen eine gewisse Gefahr für Zustände mit Dissoziation der Aufregung, z. B. zwischen Großhirnrinde und Medulla oblongata, da eine der erhöhten Funktion angepaßte *relative* Überdosierung des Narkotikums einer *absoluten* Überdosierung für einen anderen Ort mit verminderter Erregung gleichkommt.

Zusammenfassung.

Eine Dosis von 0,1 g Neuronal pro Kilogramm Körpergewicht genügt, um bei Hunden einen ruhigen Schlaf von 4—7 Stunden zu erzeugen.

Durch größere Dosen, z. B. 0,25 g Neuronal pro Kilogramm Gewicht, wird die Hypnose entsprechend vertieft, das Bild nähert sich der Narkose.

Die Analyse des entbluteten Gehirns, stets 2 Stunden nach der Eingabe des Mittels entnommen, ergab eine auffallende Konstanz des Neuronalgehaltes. Dieser schwankte bei normalen Hunden zwischen 13,2 und 16,3 mg pro Gehirn bzw. 20,3 und 28,1 mg auf 100 g pro Gehirnsubstanz. Mit Rücksicht auf die Größe der verabreichten Dosis erscheint dieser Wert als ein sehr geringer.

Bei den künstlich erzeugten Aufregungszuständen versagte die hypnotische Wirkung der gewohnten Neuronaldosen vollständig. Deutlich festzustellen war dagegen immer eine motorische Störung als Folge der Neuronaldarreichung.

Die quantitativen Analysen ergaben bei den Aufregungszuständen sogar höhere Werte für Neuronal im Gehirn als bei den normalen Tieren, sie schwankten hier zwischen 14,2 und 21,6 mg pro Gehirn bzw. 24,3 und 28,3 mg auf 100 g Hirnsubstanz. Das Verhältnis der Anziehungskraft des Gehirns im normalen und im erregten Zustande für Neuronal wird durch die Zahlen 1,93 : 2,5 ausgedrückt.

Der Aufregungszustand verringert somit die Permeabilität der nervösen Membranen für die Schlafmittel nicht; die Wirkungslosigkeit derselben bei Erregung ist nicht durch ein geringeres Eindringen der Hypnotica zu erklären. Demnach ist der Aufregungszustand als der funktionelle Antagonist der Hypnose aufzufassen; zur Beseitigung der funktionellen Mehrleistung braucht es eine entsprechend höhere Konzentration des Hypnotikums im Blute.

IX.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Leipzig.

Über die letale Dosis des Curarin für das Kaninchen bei intravenöser oder konjunktivaler Applikation.

Von

Oscar Gros.

Die letale Dosis des Curarin für das Kaninchen bei subkutaner Injektion ist mit sehr großer Genauigkeit von Boehm festgestellt worden. Für die intravenöse Injektion ist sie bis jetzt noch nicht bestimmt worden. Auf Veranlassung von Herrn Geheimrat Boehm habe ich diese Dosis bestimmt und gleichzeitig auch Versuche angestellt, ob es gelingt, Kaninchen durch Einträufeln von Curarinlösungen in den Konjunktivalsack zu vergiften.

Claude Bernard konnte an Kaninchen durch Einträufeln von Kurarelösungen in den Konjunktivalsack keine Vergiftungen hervorrufen. Es ist jedoch hierdurch keineswegs erwiesen, daß diese Schleimhaut sich refraktär verhält gegenüber dem Curarin. Das Kurare enthält ja eine große Menge kolloidaler Substanzen und andere Fremdkörper. Es ist nicht ausgeschlossen, daß diese das Curarin adsorbieren, und dadurch würde, wie O'Connor und ich im Anschluß an ähnliche Versuche von Wiechowski nachgewiesen haben, die Resorptionsgeschwindigkeit des Curarin vermindert werden. Da die Giftlösung aus dem Konjunktivalsack durch die Tränenflüssigkeit allmählich fortgeschwemmt wird, so ist es natürlich von höchster Bedeutung, daß die Resorption schnell erfolgt. Denn sonst würde nur ein Teil des Giftes zur Resorption kommen.

I. Die tödliche Dosis des Curarin für das Kaninchen bei intravenöser Injektion.

Bei diesen Versuchen haben sich Unterschiede zwischen den verschiedenen Kaninchenrassen ergeben. Die belgischen Kaninchen sind empfindlicher als die deutschen Tiere. Ich habe die Versuche

mit deutschen Kaninchen angestellt. Für diese beträgt die kleinste letale Dosis Curarin 0,13 bis 0,14 mg pro Kilogramm.

Die Vergiftung spielt sich außerordentlich rasch ab. Sofort nach der Injektion sind die ersten Symptome der Curarinwirkung zu erkennen. Eine Minute später kann sich das Tier bereits nicht mehr aufrecht halten, nach 3 Minuten ist der Kornealreflex verschwunden, die Atmung sistiert fast vollständig, die Pupillen sind erweitert. Nach etwa 7 Minuten ist der Tod eingetreten.

Kleinere Dosen als diese haben meist nur schwache und stets, auch wenn sie der tödlichen Dosis sehr nahe kommen, sehr flüchtige Wirkungen.

So beschränkt sich die Wirkung von 0,12 mg Curarin pro Kilogramm bei intravenöser Injektion auf das Hervorrufen eines Schwächezustandes und dyspnoischer Atmung. Der Kornealreflex bleibt erhalten, und bereits 9 Minuten nach der Injektion kann das Tier wieder aufrecht sitzen.

II. Die tödliche Dosis des Curarin für das Kaninchen bei konjunktivaler Darreichung.

Bringt man bei Kaninchen eine kleine Menge Curarinlösung in den Konjunktivalsack, so zeigen sich, falls die Lösungen genügend konzentriert sind, in kurzer Zeit die Wirkungen des Curarin. Entgegen der Beobachtung von Claude Bernard mit Kurare wird also das Curarin von der Conjunctiva resorbiert, und zwar mit großer Geschwindigkeit. Ein Kaninchen von 1100 g erhält 0,12 ccm einer 1%igen Curarinlösung in den rechten Konjunktivalsack. Nach 6 Minuten bereits legt sich das Tier nieder, senkt den Kopf. Eine Minute später legt es sich auf die Seite, atmet dyspnoisch, und 12 Minuten nach der Einträufelung ist das Tier tot.

Bei diesem Versuche hatte das Tier pro Kilogramm etwa 1,1 mg Curarin erhalten, also etwa das Dreifache der subkutanen Normaldosis. Dieses ist bei Anwendung einer 1%igen Lösung von Curarin etwa die letale Dosis bei konjunktivaler Applikation. Eine ganz genaue Feststellung dieser Grenze ist natürlich nicht möglich, da stets eine gewisse Menge des Curarin mit der Tränenflüssigkeit aus dem Konjunktivalsacke wieder weggespült wird. Bei Anwendung konzentrierterer Lösungen ist die tödliche Dosis des Curarin kleiner. So wurde beispielsweise ein Kaninchen von 1100 g durch 0,8 mg Curarin, in 2,5%iger Lösung in den Konjunktivalsack appliziert, in 17 Minuten getötet. In einem anderen Falle genügten schon 0,45 mg Curarin pro Kilogramm in 2,5%iger Lösung, um den Tod des Tieres

herbeizuführen. Es ist diese Dosis nicht viel größer als die letale Dosis bei subkutaner Injektion, aber diese Curarinmenge wirkt, in den Konjunktivalsack gebracht, nicht immer tödlich. Denn ich beobachtete auch Fälle, bei denen 0,6 mg Curarin pro Kilogramm in 2,5%iger Lösung wohl schwere Vergiftungssymptome, aber nicht den Tod des Tieres herbeiführten.

Jedenfalls zeigen aber diese Versuche, daß das Curarin von der Conjunctiva schnell resorbiert wird. Das verschiedene Verhalten des Kurare und des Curarin in dieser Hinsicht läßt sich leicht erklären. Auf einen Punkt der Verzögerung der Resorption durch die Adsorption wurde bereits in der Einleitung hingewiesen. Des weiteren ergibt sich aus diesen Versuchen, daß hier die Wirkung des Curarin wesentlich abhängt von seiner Konzentration. Nach den Untersuchungen von Boehm enthält das gewöhnlich gebrauchte Calebassenkurare zwischen 3,8 und 9,4% Curarin. Einer 1%igen Curarinlösung würde also etwa eine 30 bis 10%ige Kurarelösung entsprechen. Solch konzentrierte Lösungen von Kurare sind jedoch kaum herzustellen, und bei verdünnteren Lösungen wird die anzuwendende Menge des Curare bzw. Curarin, wie diese Versuche zeigen, immer größer, so daß die Bedingungen für eine Vergiftung von der Conjunctiva aus mit verdünnten Lösungen sehr ungünstig liegen.

X.

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der k. k. Universität Innsbruck.

Anaphylaxiestudien.

7. Mitteilung.

Die Beziehung des anaphylaktischen Shocks zur Dyspnoe bei Meerschweinchen.

Ein Beitrag zur Kenntnis der Oxydasegranula im Herzen.

Von

M. Loewit.

(Mit 9 Kurven im Text und Tafel I.)

Die Anaphylaxiestudien am Meerschweinchen ergaben einige auffällige Analogien im Verhalten der Blutdruck- und Atemkurve bei Tieren, die im akuten Shock eingehen und bei solchen, die durch Eingriffe mit vorwiegend dyspnoischem Charakter zugrunde gehen. Schon bei der Untersuchung gewisser Arten der anaphylaktoiden Vergiftung[1]), die nicht mit Bronchospasmus kombiniert sind (kolloide Kieselsäure, Sublimat), handelt es sich um eine primäre Atemlähmung und Tod des Tieres durch Dyspnoe. Auch einige Normal- und Antisera gaben ganz analoge Wirkungen, ebenso auch die mit dem sogenannten »Bakterienanaphylatoxin« und »Agaranaphylatoxin« vergifteten Tiere, in jenen Fällen, wo ein Bronchospasmus mit akutem Lungenemphysem nicht nachweisbar war[2]). Alle diese Tiere zeigen primären Atemtod mit langsamem Absterben des Herzens infolge von Dyspnoe; Atmungs- und Blutdruckkurve aller dieser verschiedenartig vergifteten Tiere zeigen eine mehr oder minder ausgesprochene Ähnlichkeit mit dem Verhalten von Blutdruck und Atmung im akuten anaphylaktischen Shock. Als gemeinsame Todesursache mußte in allen

1) Loewit, dieses Archiv Bd. 73, 1913, S. 1.

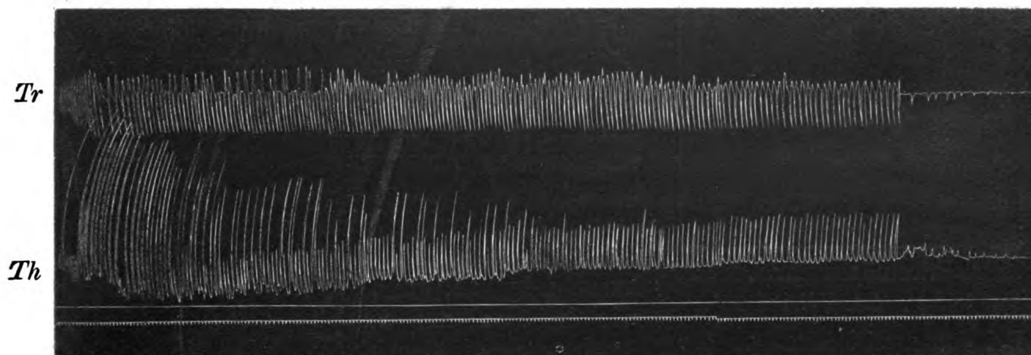
2) Loewit, a. a. O. S. 29; Loewit u. Bayer, dieses Archiv Bd. 74, 1913, S. 164.

diesen Fällen der akute Eintritt von Dyspnoe und die rasche Sistierung der Atmung angesprochen werden, was auf eine große Empfindlichkeit des Meerschweinchens gegen die dyspnoische Beschaffenheit des Blutes hinzuweisen schien, da Bronchospasmus und dadurch bedingte mechanische Behinderung der Luftzufuhr bei allen diesen Versuchen ausgeschlossen werden konnte. Die folgenden Beobachtungen geben weitere Anhaltspunkte für diese Auffassung.

A. Einfluß doppelseitiger Vagusdurchschneidung am Halse.

Werden bei kleineren Meerschweinchen im Gewichte von 300 bis 450 g, die in der üblichen Weise mit dem Kymographion verbunden sind, beide Nervi vagi am Halse unmittelbar nacheinander durchschnitten, so gehen die Tiere nahezu ausnahmslos binnen 5 bis 10 Minuten, manchmal noch früher, unter Erscheinungen zugrunde, welche eine große Ähnlichkeit mit dem Verhalten im akuten anaphylaktischen Shock darbieten[1]). Unter 13 in dieser Weise operierten Tieren gingen 11 akut ein, während 2 Tiere nach der Durchschneidung in der charakteristischen verlangsamten und vertieften Weise weiter atmeten. Aber auch diese Tiere gingen, das eine nach 20, das andere nach 25 Minuten, unter dyspnoischen Erscheinungen zugrunde. Größere und kräftigere Tiere von 500—700 g Gewicht überleben die doppelseitige Vagusdurchschneidung länger und gehen, am Spannbrett befestigt, erst nach 20—50 Minuten ein (Figur 1).

Kurve 1.



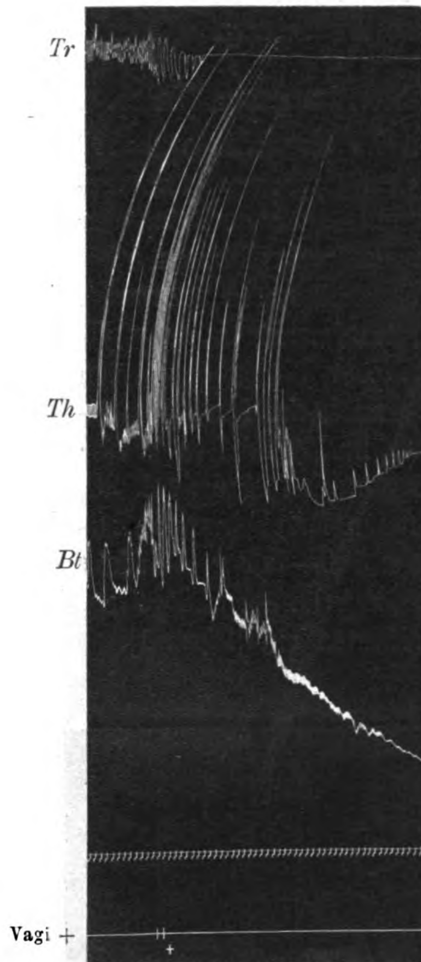
Meerschweinchen Nr. CXXVIII, 500 g. 3. XI. 1913.
↓ Beide Vagi am Halse durchschnitten. Dauer des Versuches 22 Minuten.
Th = Thoraxatmung; *Tr* = Trachealatmung.

Werden die Tiere unmittelbar nach der Vagusdurchschneidung abgespannt und sich selbst überlassen, so kann auch bei den kleinen

1) Vgl. dieses Archiv Bd. 65, 1911, S. 341.

Tieren von 300—400 g Gewicht die Lebensdauer verlängert werden, die Tiere sind nach dem Losbinden sehr unruhig, zeigen die vielfach für Anaphylaxie als charakteristisch angeführten Abwisch- und Schnupperbewegungen, Sträuben der Haare, Räuspern in sehr deutlichem Grade, sie reißen bei jeder Atembewegung, manchmal mit hörbaren Rasselgeräuschen, das Maul auf und gehen dann nach 1—2 Stunden unter hochgradig erschwerter Atmung und starker Cyanose ein; die Lungen dieser, sowie auch der gefesselten, nicht sofort verendeten Tiere sind leicht gedunsen, meist stark hämorrhagisch und manchmal ödematös durchtränkt.

Kurve 2.



Meerschweinchen Nr. XCIV, 350 g. 23. VI. 1913.

Bei den zwei Marken an der untersten Linie werden beide Nervi vagi durchschnitten.

Tr = Trachealatmung
Th = Thoraxatmung
Bt = Blutdruck, Hg-Manometer. Tod des Tieres 3 Minuten 45 Sekunden nach d. Vagusdurchschneidung.

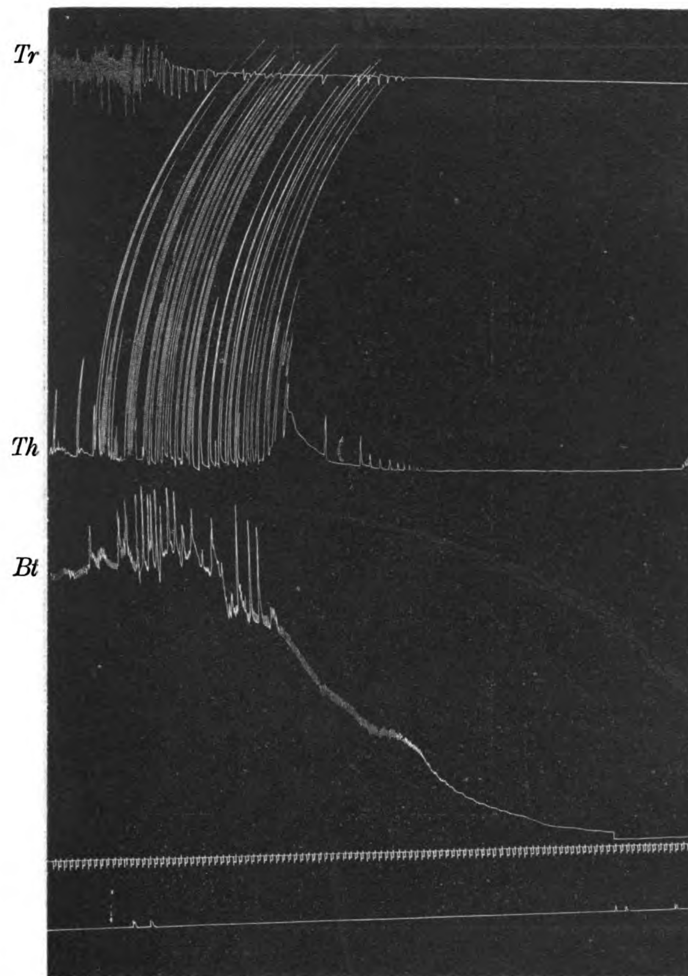
Die große Ähnlichkeit in den Veränderungen des Blutdruckes und der Atmung nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung am Halse bei dem sehr rasch dem Eingriff erliegenden Tiere mit dem Verhalten im akuten anaphylakten Shock geht aus der Vergleichung der hier folgenden Figuren 2, 3, 4 mit den Figuren 1, 2, 3 der zweiten und den Figuren 1—6 der sechsten Mitteilung[1]) hervor.

Die shockartige Wirkung auf Atmung und Kreislauf nach der Vagusdurchschneidung tritt in allen Versuchen hervor; in Figur 2 sistiert die Atmung nach wenigen vertieften Atemzügen (Trachealkurve), das Tier macht vergebliche Atemanstrengungen (Thoraxkurve), die keine Luft mehr fördern, es treten dyspnoische Krämpfe auf, und nach einiger Zeit erlischt auch der Kreislauf. Die Atemkurve zeigt ein ganz gleichartiges Verhalten, wie beim akuten anaphylaktischen Shock. Auch die Blutdruckkurve zeigt in beiden Fällen große Analogie, es fehlt jedoch nach der Vagusdurchschneidung die primäre Blutdrucksteigerung, welche gerade für die anfängliche Veränderung des Blutdrucks im anaphylaktischen Shock charakteristisch ist.

1) Dieses Archiv Bd. 68, 1912 und Bd. 74, 1913.

Figur 3 zeigt ein ganz analoges Verhalten, es hält jedoch das Stadium der verlangsamten und erschwerten Atmungen sowie das Krampfstadium nach doppelseitiger Vagusdurchscheidung etwas länger an. Noch länger

Kurve 3.



Vagi + K. V. 2, 4

Meerschweinchen Nr. XCIII, 300 g. 5. VI. 1913.

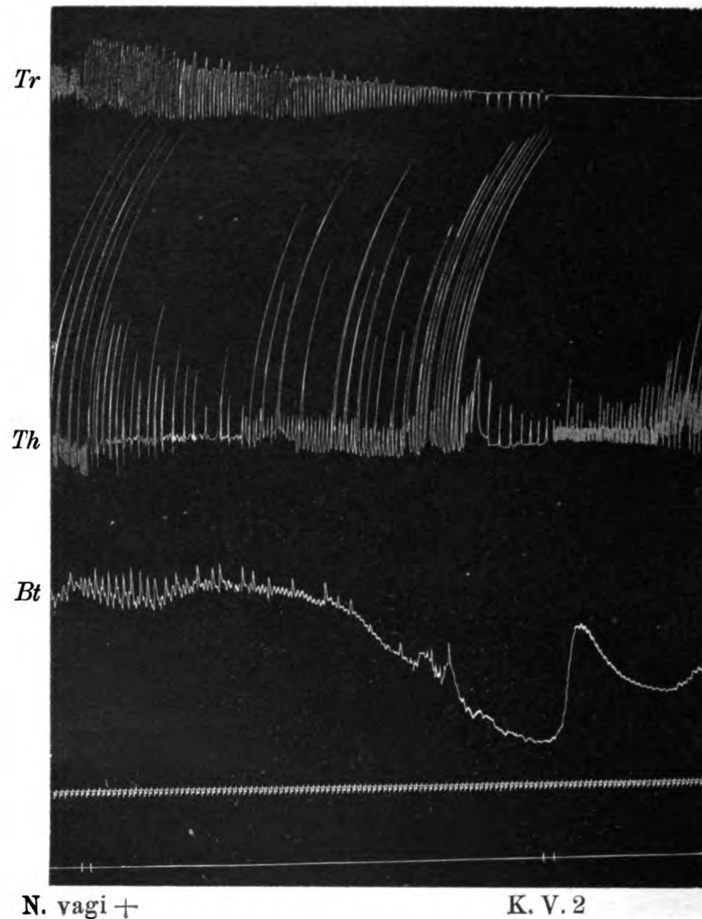
Bei den ersten zwei Marken der untersten Linie wurden beide Nervi vagi durchschniten; Tod des Tieres nach 3 Min. 45 Sek. Die letzten Marken der untersten Linie zeigen an, daß die künstliche Ventilation der Lungen bereits bei Hubhöhe 4 des Respirationsapparates gelingt; sonst wie Kurve 2.

dauert dieses Stadium in Figur 4, aus welcher hervorgeht, daß es sich um ein allmähliches Versiegen der Atmung und der Herztätigkeit bei allmählich sinkendem Blutdruck handelt. Gleichzeitig lehrt diese Kurve, daß die Sistierung der Atmung als die eigentliche Todesursache nach der Vagotomie anzusprechen ist, da die Einleitung der künstlichen Ventilation um

diese Zeit (KV. 2, Figur 4) zu einer Restitution der Herztätigkeit und teilweise auch der Atmung führt (Thoraxkurve).

Der Tod nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung bei Meerschweinchen ist daher als ein Atemtod anzusprechen; wahrscheinlich

Kurve 4.



Meerschweinchen Nr. CXIII, 344 g. 1. VII. 1913.
Bei den ersten zwei Marken der untersten Linie wurden beide Nervi vagi durchschnitten. Aufhören der Spontanatmung nach 7 Min. 30 Sek. Einsetzen der künstlichen Ventilation mit der Hubhöhe 2 bei der Marke K. V. 2; sonst wie Kurve 2.

können die kleinen Tiere in fixierter Stellung am Spannbrett nach der Vagotomie ihre Atemmuskeln nicht genügend lange und nicht kräftig genug innervieren, um die vertieften Atembewegungen eine längere Zeit ausführen zu können, wozu vielleicht noch eine besondere Empfindlichkeit der Meerschweinchen gegen die Kohlensäureanhäufung im Blute hinzukommt. Mit dieser Auffassung steht in

Übereinstimmung, daß größere, sowie nicht aufgespannte Tiere die doppelseitige Vagotomie etwas besser vertragen, und daß künstliche Luftzufuhr auch nach dem Aufhören der Spontanatmung und bei bereits tief gesunkenem Blutdruck eine Restitution der Herz- und teilweise der Atemtätigkeit zu bewirken vermag.

Macht man nun die Sektion derartiger nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung akut eingegangener Tiere, so zeigt sich ebenfalls eine große Analogie des Befundes mit jenen Tieren, die im anaphylaktischen Shock akut, aber ohne Lungenblähung[1]) zugrunde gegangen sind. Zunächst ist auch bei den vagotomierten Tieren jene diffuse blauviolette Verfärbung der Brustmuskeln, ferner die diffuse Hyperämie der Bauchhöhle, namentlich am Dünndarm und im übrigen Splanchnikusgebiet, in der Regel stark entwickelt, die auch für die im akuten, aktiven, anaphylaktischen Shock eingegangenen Tiere als typisch angegeben wird[2]). Desgleichen finden sich bei den vagotomierten Tieren, wenn auch nicht so zahlreich und so regelmäßig wie bei den Shocktieren, in der Muskulatur des Herzens und des Zwerchfelles jene von Beneke und Steinschneider[3]) zuerst beschriebene, von mir[4]) und von v. Worzikowsky-Kundratitz[5]) bestätigten degenerativen Veränderungen vor, die demnach wenn nicht ausschließlich, so doch zum Teil durch die Erstickung des Tieres veranlaßt werden, was bereits von v. Worzikowsky-Kundratitz hervorgehoben wurde[6]).

Auch der Lungenbefund der vagotomierten Tiere zeigt eine gewisse Analogie mit den Shocktieren. Zwar fehlt bei den ersteren die charakterische ballonierte Lunge, die bei sensibilisierten Meerschweinchen nach der Reinjektion einen so regelmäßigen Befund darstellt; dagegen findet man auch bei den vagotomierten Tieren, besonders wenn sie den Eingriff $^1/_2$—1 Stunde überleben, häufig, wenn auch nicht regelmäßig, eine mehr oder weniger vergrößerte, in einzelnen Lappen gedunsene Lunge, die in der Regel hyperämisch mit oft schon makroskopisch kenntlichen Blutungen durchsetzt erscheint und oft auch mehr oder weniger deutliches Ödem darbietet, also Befunde, die sich auch im anaphylaktischen Shock ohne Bronchospasmus wiederfinden und auch hier durch die Erstickung des Tieres bedingt

1) Dieses Archiv Bd. 73, 1913, S. 29 und Bd. 74, 1913, S. 166 f.
2) Ebenda Bd. 73, 1913, S. 7.
3) Literaturangabe in Nr. 5.
4) Dieses Archiv Bd. 73, 1913, S. 8.
5) Ebenda Bd. 73, 1913, S. 33.
6) Ebenda S. 37.

sein dürften. Man wird also wohl kaum fehlgehen, wenn man gewisse, den anaphylaktischen Shock des Meerschweinchens begleitende Symptome auf Rechnung der Dyspnoe setzt, die unter bestimmten Bedingungen durch eine periphere Wirkung (Bronchospasmus) veranlaßt wird, die aber auch bei fehlendem Bronchialmuskelkrampf in noch nicht näher ermittelter Weise (zentral oder peripher) zustande kommt.

Es bedarf wohl keiner besonderen Betonung, daß der akute Tod der Meerschweinchen nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung nicht durch die bekannte Vaguspneumonie bedingt sein kann, dazu ist schon die Zeit, innerhalb welcher in den ganz akuten Fällen der Tod eintritt (2—5 Minuten), viel zu kurz. Ob bei den nicht so akut verlaufenden Fällen die dann regelmäßig nachweisbare Lungenhyperämie, die Lungenblutungen, sowie im gegebenen Falle das Lungenödem, an dem so rasch eintretenden Atemtode mitbeteiligt sind, bleibt eine offene Frage. Nach einer kurzen Angabe von Tournade[1]) und von Ch. Dubois[2]) vertragen auch junge Ratten und zwei- bis dreimonatliche Meerschweinchen die doppelseitige Vagusdurchschneidung nicht, auch wenn der zweite Vagus erst einen Monat und länger nach dem ersten durchschnitten wird.

Es wäre aber verfehlt, wenn man auf Grund der vorausgehenden Befunde auch im anaphylaktischen Shock des Meerschweinchens eine doppelseitige Vaguslähmung als die wesentliche Todesursache ansprechen wollte. Zunächst konnte bereits in einer früheren Mitteilung[3]) der Beweis erbracht werden, daß die periphere Erregbarkeit des nv. Vagus im anaphylaktischen Shock noch bei sehr tief gesunkenem Blutdruck erhalten ist. Ferner weist das Überdauern der Vaguspulse nach Sistierung der Spontanatmungen in zahlreichen Versuchen[4]) ohne Bronchospasmus darauf hin, daß eine zentrale Vaguserregung beim Shocktiere noch besteht, wenn die Atmung bereits erloschen ist. Und außerdem liegen mehrfache Angaben darüber vor (Auer und Lewis[5]), Friedberger und Gröber[6]), Galambos[7]), daß auch nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung beim Meerschweinchen die

1) Tournade, Soc. Biol. Bd. 74, 1913, S. 956.

2) Ch. Dubois, Ebenda S. 1057.

3) Dieses Archiv Bd. 68, 1912, S. 93 f.

4) Vgl. dieses Archiv Bd. 68, S. 85, Fig. 1 u. 3; Bd. 73, S. 29, Fig. 15.

5) Auer und Lewis, Journ. of exper. Med. 12, 1910, S. 151.

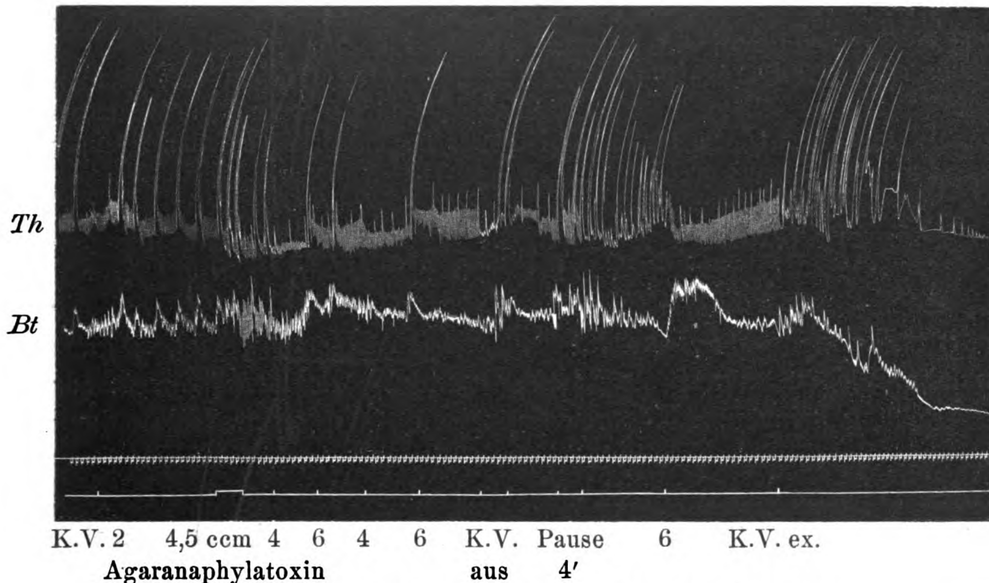
6) Friedberger und Gröber, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. Bd, 19, 1913, S. 429.

7) Galambos, Ebenda Bd. 19, 1913, S. 437.

typischen Shocksymptome bei der Reinjektion zu erzielen sind; allerdings wäre auf Grund der vorliegenden Erfahrungen zu erwägen, daß doppelseitige Vagusdurchschneidung für sich allein bei diesen Tieren zu analogen tödlichen Shocksymptomen Veranlassung geben kann.

Hält man nun daran fest, daß auch im anaphylaktischen Shock die begleitende Dyspnoe des Tieres ein mitbedingendes Moment für die Störung bzw. das Erlöschen der Herz- und Atemtätigkeit darstellt, so muß es gelingen, durch Ausschaltung der Dyspnoe im anaphylaktischen Shock, oder bei der Anaphylatoxinvergiftung, diese Störungen hintanzuhalten bzw. das Erlöschen dieser Funktionen zu verzögern. Derartige Versuche, durch Einleitung der künstlichen Ventilation bei starkem Tiefstand des Blutdruckes die Herztätigkeit

Kurve 5.



Meerschweinchen Nr. CXXIX, 400 g. 8. XI. 1913.
Injektion von 4,5 ccm Agaranaphylatoxin intravenös. Durch fortgesetzte, ab- und zu verstärkte, künstliche Ventilation wird der Eintritt des Herz- und Atemtodes 17 Min. 45 Sek. hinausgeschoben; sonst wie Kurve 2. Die Zahlenangaben unter der Kurve beziehen sich auf die zur künstlichen Ventilation erforderliche Hubhöhe.

wieder herzustellen, sind in den vorausgehenden Mitteilungen[1]) bereits gelegentlich erwähnt worden. Ein systematisch durchgeführter derartiger Versuch ist hier in Fig. 5 wiedergegeben.

---

1) Dieses Arch. Bd. 65, 1911, Fig. 1 u. 2, S. 338, 341; Bd. 68, 1912, Fig. 10, S. 95.

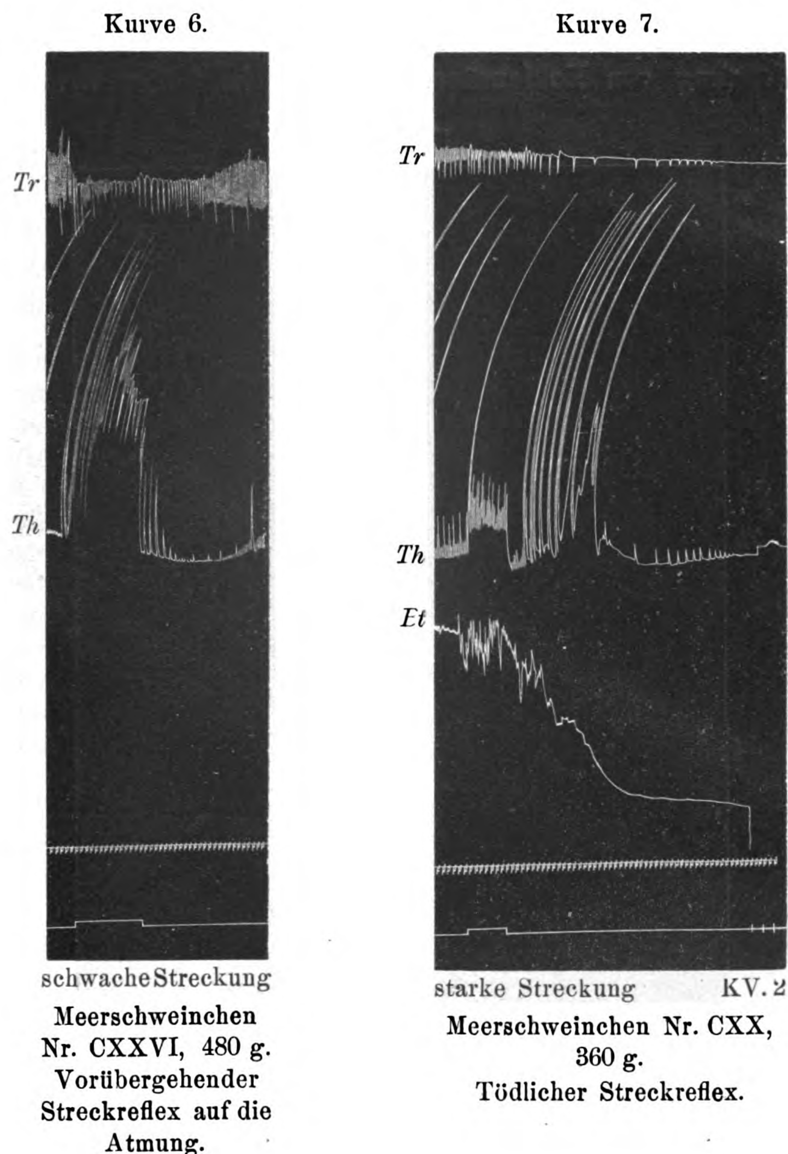
Ein normales Meerschweinchen, das von Beginn des Versuches an bei Hubhöhe 2 des Respirationsapparates künstlich ventiliert wird (Marke KV2 auf der unteren Linie) erhält 4,5 ccm Agaranaphylatoxin nach Bordet. Man sieht sehr bald und trotz fortgesetzter künstlicher Ventilation und noch ehe in der Atemkurve Th als Zeichen der wirksamen Vergiftung eine Verkleinerung der künstlichen Ventilation merklich wird, in der Blutdruckkurve Bt Vaguspulse einsetzen, worauf dann erst eine Verkleinerung der künstlichen Ventilation als Zeichen des beginnenden Bronchospasmus eintritt. Infolge der zunehmenden Abschwächung der künstlichen Ventilation muß die Hubhöhe derselben auf 6 (bei Marke 6) gesteigert werden, bei welcher die Ventilation gut durchgeführt werden kann. Nach einem neuerlichen Wechsel zwischen Hubhöhe 4 und 6 wird dann die künstliche Ventilation ganz ausgesetzt (Marke KV aus). Man sieht an der Thoraxkurve (Th), wie die Spontanatmung ganz insuffizient wird, es stellen sich rasch die typischen Zeichen des anaphylaktischen Shockes ein. Mit dem erneuerten Einsetzen der künstlichen Atmung (dritte Marke 6) steigt der im Sinken begriffene Blutdruck wieder mächtig an, worauf die nach einiger Zeit wieder ausgesetzte künstliche Ventilation (Marke KVo) rasch die typischen Erscheinungen des akuten anaphylaktischen tödlichen Shockes auslöst. Durch die künstliche Ventilation konnten also im vorliegenden Falle diese Erscheinungen um 17 Minuten und 45 Sekunden hinausgeschoben werden, und sie hätten bei längerer Dauer der künstlichen Atmung noch länger verzögert werden können.

B. Einfluß von Streckreflexen auf Atmung und Kreislauf.

Auch durch reflektorische Beeinflussung des Kreislaufes und der Atmung kann man bei normalen, fixierten Meerschweinchen ganz analoge Wirkungen auf die Atmung und auf die Herztätigkeit zur Erscheinung bringen, wie durch doppelseitige Vagusdurchschneidung und wie durch den anaphylaktischen Shock. Am besten geeignet erwiesen sich zu diesem Zweck mehr oder minder kräftige Streckungen der aufgespannten Tiere, die man durch manuellen Zug an den hintern Extremitäten bewirken kann.

Figur 6 zeigt die veränderte Atmung während einer schwachen Streckung der hinteren Extremitäten; ganz analoge Erscheinungen von verlangsamter Atmung mit exspiratorischer Pause erhält man auch bei unvollkommenen, vorübergehenden Formen des anaphylaktischen Shockes. Figur 7 gibt das Bild eines starken tödlichen Streckreflexes, wobei die Analogie der Veränderung von Atmung und Blutdruck mit jenen im akuten tödlichen anaphylaktischen Shock in die Augen springend ist. Es handelt sich auch in diesen Fällen um eine primäre Atemlähmung ohne Bronchopasmus, die bei Meerschweinchen, wie es scheint, durch verschiedenartige Einflüsse leicht zustande kommt, und dann einen akuten shockartigen Tod durch Dyspnoe veranlaßt. Der Sektionsbefund derartiger im akuten Streckreflex eingegangener Tiere stimmt vollständig mit jenem nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung überein.

Die Art und Weise des Zustandekommens dieses Reflexes auf die Atmung wurde nicht weiter verfolgt; es bleibt unentschieden, ob nach Analogie der Angaben Huxleys[1]) bei Enten ein Reflex von



Meerschweinchen Nr. CXXVI, 480 g. Vorübergehender Streckreflex auf die Atmung.

Meerschweinchen Nr. CXX, 360 g. Tödlicher Streckreflex.

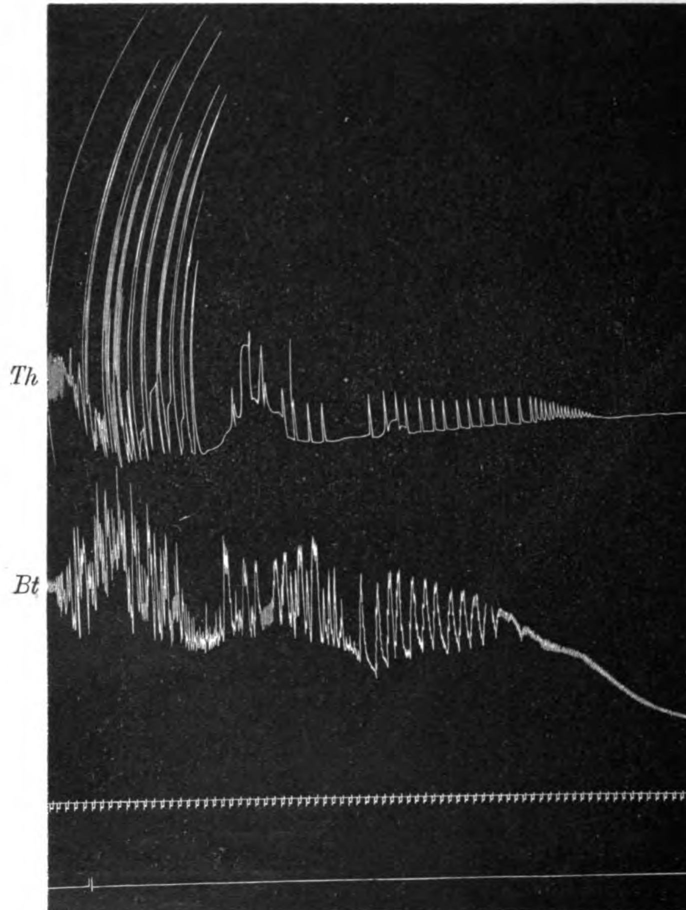
den extendierten Ligamenten und den Gelenken der Halswirbelsäule auf die Atmung vorliegt, oder ob durch die Strekung auch von anderen sensibeln Geweben eine Hemmung in der Innervation der Atemmuskeln bedingt wird.

1) Huxley, Journ. of Physiol. Proceed. Bd. 44, 1912, S. XXIV.

C. Einfluß von Kohlensäurezufuhr auf Atmung und Blutdruck.

Da durch die vorausgehenden Beobachtungen die Mitwirkung dyspnoischer Zustände bei dem tödlichen anaphylaktischen Shock von Meerschweinchen und eine große Empfindlichkeit derselben gegen die Anhäufung von Kohlensäure im Blute im hohen Grade wahr-

Kurve 8.



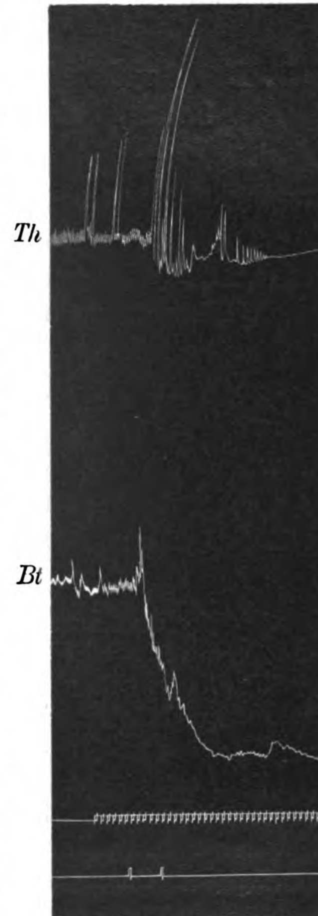
CO_2-Atmung aus der Schweinsblase
Meerschweinchen Nr. CXXXII, 410 g. 21. XI. 1913.

scheinlich geworden war, so lag es nahe, den Einfluß der direkten Kohlensäureatmung bei diesen Tieren näher zu verfolgen.

Derartige Versuche wurden in der Weise ausgeführt, daß in einer Versuchsreihe die Trachea der Meerschweinchen mit einer passend angebrachten Kohlensäure und Luft enthaltenden Schweinsblase verbunden wurde (Figur 8), während in einer anderen Reihe

durch die Trachea reine CO_2 zugeleitet wurde, die unter Vermeidung jeglichen Überdruckes (infolge zwischengeschalteter Ventile) durch eine Gasuhr (Spirometer) geleitet und deren Menge daher bestimmt wurde (Figur 9). In der ersten Reihe atmeten die Tiere auch in die Schweinsblase aus, in der letzten Reihe atmeten die Tiere durch ein Inspirationsventil die CO_2 ein und durch ein Expirationsventil in die umgebende Luft aus. Man sieht, daß es sich in beiden Fällen um einen akuten Atemtod handelt, während das Herz noch einige Zeit fortschlägt, ehe der Blutdruck zur Nullinie absinkt.

Kurve 9.



Ventile CO_2 durch Spirometer
Meerschweinchen Nr. CXLII, 770 g.

Bei der langsamer vor sich gehenden Kohlensäureintoxikation der Figur 8 (Atmung aus der Schweinsblase) ist der Ablauf der Erscheinungen ein protrohierterer als in der Figur 9 (Atmung aus dem CO_2-Behälter) und erhält deshalb auch eine größere Ähnlichkeit mit den analogen Veränderungen im akuten anaphylaktischen Shock. Eine weitere Erläuterung der beiden Figuren 8 und 9 erscheint nicht geboten.

Auch der Sektionsbefund der kohlensäurevergifteten Meerschweinchen zeigt vielfache Analogien mit jenem nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung und jenem der im akuten anaphylaktischen Shock eingegangenen Tiere. Es findet sich nämlich auch bei Kohlensäuretieren die blauviolette Verfärbung der Brust- und Bauchmuskulatur, die Hyperämie in der Bauchhöhle (Splanchnikusgebiet), die in der Herz- und Zwerchfellsmuskulatur häufig, wenn auch nicht so intensiv wie bei den Shocktieren vorhandenen Degenerationserscheinungen und eine zweifellose Verzögerung der Blutgerinnung, wenn auch eine Aufhebung derselben wie bei Shocktieren hier nicht vorkommt. Die Lungen der Kohlensäuretiere sind meist klein und schlaff, aber in der Regel hochgradig hyperämisch, oft mit Blutungen durchsetzt, manchmal auch ödematös durchtränkt; auch im Herzen und Zwerchfell sind oft kleine Hämorrhagien nachweisbar.

Es bestätigt demnach auch die Beobachtungen an den Kohlensäuretieren die bereits oben begründete Annahme, daß gewisse den anaphylaktischen Shock des Meerschweinchens begleitende Symptome auf Rechnung der Dyspnoe zu setzen sind.

Was nun die Frage der Empfindlichkeit der Meerschweinchen gegen Kohlensäure anbelangt, so möchte ich mich zunächst eines definitiven Urteiles enthalten, da in den bisherigen Versuchen bloß die Menge der bis zum definitiven Atemstillstand, nicht aber die Menge der bis zum Eintritt der ersten Vergiftungserscheinungen verbrauchten Kohlensäuremenge bestimmt wurde.

D. Die Oxydasegranula im Herzen beim anaphylaktischen Shock, bei Dyspnoe und einigen Vergiftungen[1].

Die vorausgehend geschilderte funktionelle Beziehung zwischen Anaphylaxie und Dyspnoe legte den Gedanken nahe, ob nicht auch ein morphologischer Ausdruck dieser Beziehung festgestellt werden könne. Diese Frage wurde zunächst dahin eingeengt, ob sich bei dem anaphylaktischen Shock des Meerschweinchens, bzw. bei dem Tod desselben durch Dyspnoe und bei einigen Vergiftungen Veränderungen in dem Verhalten der sogenannten Oxydasegranula im Gewebe nachweisen lassen. Als Untersuchungsobjekt beschränkten wir uns im wesentlichen auf das Herz, das sowohl beim anaphylaktischen als auch beim dyspnoischen Tode schwere funktionelle Störungen darbietet. Andere Organe (Muskeln, Leber, Niere) wurden zur Kontrolle herangezogen.

Die Untersuchungsmethode gestaltete sich im wesentlichen entsprechend den Angaben von W. H. Schultze[2]) und E. von Gierke[3]) folgendermaßen: Die betreffenden Organe wurden ausschließlich als Gefrierschnitte verwendet, da sich gezeigt hatte, daß eine Vorbehandlung mit Formol bzw. Formol-Müller die Darstellung der durch die Indophenolblausynthese nach Röhmann-Spitzer[4]) darstellbaren Granula im Herzen ganz wesentlich schädigt; in Muskeln, Leber und Niere ist das im gleichen Maße nicht der Fall, wodurch auf einen qualitativen, vielleicht aber auch nur quantitativen Unterschied der Empfindlichkeit der durch diese Synthese färbbaren Granula in verschiedenen Organen hingewiesen wird. Die Schnitte werden nach Aufrollung in physiologischer Kochsalzlösung sofort in die zu gleichen Teilen hergestellte Mischung von 1 $^0/_0$iger alkalischer Lösung von α-Naphthol und von 1 $^0/_0$iger wässeriger Lösung von Dimethylparaphenylendiamin (E. Merck) übertragen, verbleiben darin 2 bzw.

1) Bei diesem Teile der Untersuchung wurde ich durch die Mitarbeit der Herren Dr. v. Worzikowsky-Kundratitz und med. K. Nachbauer wesentlich unterstützt.

2) W. H. Schultze, Zieglers Beiträge usw. Bd. 45, 1909, S. 127; Zentralbl. f. Bakter. usw. I. Orig.-Bd. 56, 1910, S. 544; Verh. d. deutsch pathol. Gesellsch. 16. Tagung, 1913, S. 161.

3) E. v. Gierke, Münchn. med. Wochenschr. 1911, Nr. 44.

4) Röhmann u. Spitzer, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. Bd. 28, 1894, S. 567.

8 Minuten, werden dann in Wasser gut abgespült und in einer Rohrzuckerlösung von 1250—1260 spezifischem Gewicht eingeschlossen. Auf diese Weise erhält man Dauerpräparate, die sich einige Tage, manchmal auch Wochen in voller Schönheit erhalten lassen, dann aber unter Abscheidung von Kristallen verblassen, so daß sie auf die Dauer doch nicht konservierbar sind[1]). In der Zuckerlösung dunkeln die anfänglich blau gefärbten Granula allmählich nach und nehmen einen schwarzen bis schwarzblauen Farbenton an. Die beifolgenden Photogramme sind nach solchen möglichst frisch in die Zuckerlösung eingeschlossenen Präparaten angefertigt. Herr Prof. Dr. Pommer erteilte in gewohnter Liebenswürdigkeit die Erlaubnis zur Verwendung des großen Zeißschen mikrophotographischen Apparates des pathologisch-anatomischen Institutes, wofür ich auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank abstatte. Der Präparator dieses Institutes, Herr Nikolaus Bock, unterzog sich mit anerkannter Meisterschaft der schwierigen Aufgabe der Herstellung der in wirklich vollendeter Weise gelungenen Photogramme. Es braucht wohl nicht betont zu werden, daß im Photogramm immer nur die in der Einstellebene gelegenen Granula deutlich sichtbar sind; die große Menge der im Präparate bei verschiedener Einstellung vorhandenen Granula ist daher im Photogramm nur teilweise kenntlich. Von anderen supravitalen Färbungen (Pappenheim und Nakano[2]), Nakano[3]) wurde mit Rücksicht auf die Beziehung der Indophenolblausynthese zur Lipoidfärbung (A. Dietrich[4]), Holthausen[5]), auch die Färbung mit Scharlachrot und mit Nilblausulfat geprüft.

Untersucht man nun nach der angegebenen Methode Schnitte aus dem Herzen normaler Meerschweinchen und Kaninchen, so ist man durch die Massenhaftigkeit und die regelmäßige Anordnung der Indophenolblaugranula überrascht, von welcher die beifolgenden Photogramme (Figur 1 und 2, Tafel I) aus dem bereits angeführten Grunde nur einen schwachen Begriff geben. Nur die in der Einstellebene gelegenen Granula treten als scharf umschriebene dunkle Punkte von ziemlich gleichmäßigem Korn hervor, während die in einer anderen Ebene befindlichen Granula mehr schattenhaft und unscharf begrenzt, oft mit ringförmiger Umrandung, im Photogramm

---

1) Die von B. Furšenko (Zentralbl. f. allgem. Pathol. usw. Bd. 22, 1911, S. 97) angegebene Methode zur Erzielung von Dauerpräparaten bezieht sich hauptsächlich auf die Oxydasegranula von Leukocyten und Nieren, deren Granula nach meinen Erfahrungen weit widerstandsfähiger gegen Reagenzienwirkung sind als jene des Herzens. Die von Furșenko empfohlene Erwärmung der Lösungen auf 37—40° hat sich für die Gefrierschnitte aus dem Herzen nicht bewährt.

2) Pappenheim und Nakano, Fol. haematol. Bd. 14, 1912, S. 260.

3) Nakano, ebenda Bd. 15, 1913, S. 123.

4) A. Dietrich, Zentralbl. f. allgem. Pathol. usw. Bd. 19, 1908, S. 3.

5) H. Holthusen, Zieglers Beitr. usw. Bd. 49, 1910, S. 595.

sichtbar sind. Bei Verwendung der Mikrometerschraube überwiegt aber der Eindruck, daß diese Verhältnisse vorwiegend durch unscharfe Einstellung höher oder tiefer gelegener Granula bedingt sind. Ich möchte damit aber keine Stellung gegen die von Gräff[1]) angeführte Lagerung des Farbstoffes am Rande, also an der Außenfläche der oxydierenden Granula genommen haben; Gräff betont gleichfalls, daß derartige Bilder nicht der richtige Ausdruck einer vorhandenen Reaktion sein müssen.

Auffallend ist die charakteristische reihenförmige Anordnung der Granula längs der Muskelfibrillen, die auch v. Gierke hervorhebt; ob die Granula auch den Rändern der doppelbrechenden Zone folgen, konnte an der verhältnismäßig schmalen Querstreifung der Herzmuskelfibrillen nicht entschieden werden. Auf Querschnitten scheinen die Granula ausschließlich im interfibrillären Gewebe zu liegen[2]).

Färbt man Gefrierschnitte vom Herzen normaler Meerschweinchen und Kaninchen mit Scharlach oder mit Nilblau, so sind nur ganz vereinzelte Granula in diesem Organe darstellbar, während z. B. in Nieren- und auch in Leberschnitten durch diese Färbungen und auch durch die Indophenolblausynthese reichliche Granula darstellbar sind; die letztere Behandlung läßt immer zahlreichere Granula als die anderen Färbungen erkennen. Die im Herzen mit der Indophenolblaureaktion darstellbaren Granula dürften daher den Fetten oder Fettsäuren nicht, oder nur zum allergeringsten Teil zuzuzählen sein,

---

1) S. Gräff, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. Bd. 11, 1912, S. 358.

2) An Querschnittsbildern wird hier und da der Eindruck hervorgerufen, als ob einzelne Granula untereinander durch Fäden netzartig verbunden wären, etwa in der Weise, wie es J. Arnold (Sitzungsber. d. Heidelberg. Akad. d. Wiss. Math.-naturw. Klasse, Jahrg. 1909, 1. Abhandlg., Taf. II, Fig. 24) für die Glykogenablagerung im Kalbsherzen abbildet. Solche Netzbildungen waren aber in meinen Präparaten immer nur selten und nur ganz vereinzelt zu finden, und auch da war eine Sicherheit darüber nicht zu erlangen, ob tatsächlich Fadenstrukturen zwischen den Granulis vorhanden sind, oder ob solche nur durch die dichte Aneinanderlagerung der Granula vorgetäuscht werden. In der überwiegenden Mehrzahl treten bei der Indophenolblausynthese auch am Querschnitt distinkte, unter einander nicht verbundene Granula hervor, die auch am Längsschnitt die Regel bilden. Nach der Einteilung von J. Arnold (Arch. f. mikr. Anat. Bd. 52, 1898, S. 762) wären dieselben als Sarkosomen zu bezeichnen. Es sei noch bemerkt, daß eine Alkoholfixierung der frischen Herzschnitte bzw. des Herzens die Darstellung der Indophenolblaugranula nahezu völlig unmöglich macht, womit eine unmittelbare Identifizierung derselben mit der für die Anordnung des Glykogens in den Muskelfasern des Warmblüterherzens von J. Arnold beschriebenen feineren Strukturen ausgeschlossen erscheint.

womit aber Beziehungen derselben zu den Lipoiden nicht in Abrede gestellt werden.

In den Schnitten von Herzen der normalen Tiere findet man regelmäßig zahlreiche dunkelblauschwarz gefärbte zellenähnliche Gebilde, die manchmal eine Zusammensetzung aus einzelnen dunkeln feineren und gröberen Granulis erkennen lassen. Sie sind meistens im Präparate unregelmäßig zerstreut, manchmal liegen sie haufenweise beisammen, gelegentlich sind sie auch in Blutgefäßen nachweisbar. Sie werden auch von v. Gierke[1]) und von Raubitschek[2]) erwähnt und dürften teils intra-, teils extravasal gelegenen Leukocyten (Wanderzellen) entsprechen, da in diesen mit der Indophenolblausynthese eine starke Oxydasereaktion darstellbar ist (Nakano[1]); in der Milz der untersuchten Tiere wurden solche Elemente stets in reichlichen Mengen vorgefunden.

Aber nicht alle diese dunkel blauschwarz gefärbten Massen machen den Eindruck zelliger Elemente; ich habe eine nähere Prüfung dieser Gebilde nicht vorgenommen. Stellenweise aber schien es, als handle es sich um supravital gefärbte Teile von Nervenfasern und Nervenendverzweigungen, und in der nächsten Umgebung derartiger Elemente war vielfach auch eine größere Anhäufung von Oxydasegranulis kenntlich.

Es sei noch betont, daß in gut gefärbten Schnitten die Granula nahezu überall in großer Massenhaftigkeit vorhanden sind, selten kommen isolierte Partien im Schnitte vor, wo die Indophenolblausynthese nicht oder nur unvollständig stattgefunden hat. Bei einiger Übung und bei genauer Befolgung der angegebenen Methode können Fehlerfolge nahezu ganz vermieden werden.

Untersucht man nun das Herz von Meerschweinchen, die im anaphylaktischen Shock (Eiweißanaphylaxie) oder infolge Anaphylatoxinvergiftung akut eingegangen sind, nach der angegebenen Methode, so ergibt sich ein verschiedenes Resultat je nach der Zeit, wann die Untersuchung vorgenommen wird. Findet diese unmittelbar nach Sistierung der Atmung statt, also zu einer Zeit, wo das Herz noch tätig ist, so ist eine Differenz in der Darstellbarkeit der Indophenolgranula im Herzen gegenüber dem normalen Befund nicht nachweisbar.

Wartet man jedoch mit der Eröffnung des Thorax nach eingetretenem Atemstillstande bis zum vollständigen Erlöschen der Herz-

---

1) a. a. O.

2) H. Raubitschek, Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 4.

tätigkeit, was ungefähr 10—20 Minuten beansprucht, und untersucht dann mit möglichster Beschleunigung die Schnitte nach der angegebenen Methode, so findet man zahlreiche Stellen in den Präparaten, wo die Indophenolblaugranula entweder vollständig fehlen oder nur spärlich und dann zumeist mit zarterem Korn als bei normalen Tieren vorhanden sind (Figur 3 Tafel I). Daneben sind immer Stellen vorhanden, wo die Granula in gleicher oder annähernd gleicher Menge und Beschaffenheit wie bei normalen Tieren angetroffen werden, aber im großen und ganzen ist der Eindruck unzweifelhaft, daß in den Herzen der Shocktiere eine Schädigung der Granula, sowohl bezüglich der Menge als bezüglich ihrer Beschaffenheit eingetreten ist.

Untersucht man unter den gleichen Verhältnissen andere Organe der Shocktiere, z. B. Nieren, so findet man in denselben zu einer Zeit, wo im Herzen die geschilderten Veränderungen deutlich nachweisbar sind, sehr zahlreiche, durch Indophenolblausynthese darstellbare Granula, und es ist ein Urteil darüber nicht möglich, ob bei den Shocktieren in den genannten Organen eine Abnahme oder sonstige Veränderung der Granula stattgefunden hat. Jedenfalls erweisen sich die Granula der Nierenepithelien gegen die einwirkende Schädlichkeit bei den Shocktieren resistenter als die mit der gleichen Methode darstellbaren Granula im Herzen. Ob es sich dabei um qualitativ verschiedene Granula in den beiden Organen, oder nach anderweitiger Erfahrungen von E. Gierke[1]) um resistente und labile Zelloxydasen handelt, bleibt unentschieden.

Untersucht man nun das Herz eines Shocktieres, in welchem die Anwesenheit der oben geschilderten Granulaveränderung bereits festgestellt wurde, nachdem dasselbe ausgeschnitten und vor Eintrocknung geschützt dem Einflusse der Luft $^1/_2$—1 Stunde und darüber ausgesetzt war, in frisch angefertigten Schnitten nach der gleichen Methode, so überzeugt man sich nunmehr, daß nahezu überall im Präparate bezüglich der Darstellbarkeit der Indophenolgranula wieder normale Verhältnisse vorhanden sind. Es handelt sich also bei der beschriebenen Veränderung der Oxydasegranula im Herzen von anaphyktischen Shocktieren nicht um eine Zerstörung oder um eine dauernde Funktionsunfähigkeit dieser Elemente, sondern nur um eine vorübergehende Störung ihrer Funktion, die sich unter der Einwirkung der umgebenden Luft bald wieder restituiert. Die Zeit, innerhalb welcher diese

1) a. a. O.

Restitution erfolgt, ist bei verschiedenen Tieren verschieden; in der Regel wurden nach $^1/_2$—1 stündigem Verweilen des Herzens an der Luft noch deutliche Zeichen der Granulaschädigung nachgewiesen, in einzelnen Fällen war aber die Restitution schon nach 15—20 Minuten vollendet.

Die Frage, ob diese Schädigung der Indophenolgranula im Herzen ein der Anaphylaxie spezifisch zukommendes Symptom darstellt, oder ob sie, wie die früher erwähnten Erscheinungen, durch die begleitende Dyspnoe bedingt wird, konnte durch die Untersuchung des Herzens von Erstickungstieren entschieden werden. Es hat sich dabei ergeben, daß die Herzen von Meerschweinchen, die durch Zufuhr reiner Kohlensäure langsam erstickt werden, wenn dieselben nicht vor vollständiger Sistierung der Herztätigkeit zur Untersuchung verwandt werden, die gleichen Verhältnisse der Schädigung und der Restitution der Indophenolgranula des Herzens wie im anaphylaktischen Shock eingegangene Tiere darbieten. Gerade dieses Resultat der Kohlensäurevergiftung kann als eine wesentliche Stütze der Auffassung dieser Granula als Oxydasegranula bezeichnet werden.

Anhangsweise sei hier noch erwähnt, daß vorläufig nur in zwei Fällen an je einem vollständig entbluteten Meerschweinchen und Kaninchen, wenn das Herz nach eingetretener Erstickung in der angebenen Weise untersucht wurde, die gleichen Verhältnisse an den Oxydasegranulis, aber quantitativ in geringerer Menge, erhoben werden konnten.

An einem mit Kohlenoxyd vergifteten und etwa 10 Minuten in der Kohlenoxydatmosphäre belassenen Meerschweinchen war neben einer nur geringgradigen Verminderung der Oxydasegranula im Herzen an mehreren Stellen eine deutliche Quellung und Größenzunahme mancher Granula nachweisbar (Figur 4, Tafel I), die dann von einer minder stark gefärbten Hüllschicht eingeschlossen erscheinen. Solche Granula wurden im Herzen bisher nur bei der Kohlenoxydvergiftung konstatiert, in der Niere der Meerschweinchen wurden sie öfter gesehen. Vielleicht steht diese tropfenförmige Veränderung der Oxydasegranula zu der auch von Gräff[1]) erwähnten degenerativen Fettbildung in Beziehung.

An einem mit Cymarin vergifteten Kaninchen (1330 g 0,001 Cymarin intravenös) wurde nach Eintritt des akuten Herztodes eine sehr intensive Verminderung der durch die Indophenolblausynthese

1) a. a. O. 376.

darstellbaren Granula nachgewiesen (Figur 5, Tafel I); eine Restitution der Synthese durch zweistündiges Verweilen des Herzens an der Luft ist in diesem Falle nicht eingetreten. Die Querstreifung war an manchen Stellen verschwunden bzw. undeutlich kenntlich.

Diese letzterwähnten Beobachtungen an vergifteten Tieren können den von Raubitschek[1]), Nakano[2]) und Gräff[3]) angeführten, unter pathologischen Bedingungen auftretenden Veränderungen der Oxydasegranula an die Seite gestellt werden.

Zusammenfassung.

1. Meerschweinchen gehen nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung am Halse in der Regel binnen wenigen Minuten unter anaphylaxieähnlichen Erscheinungen durch Atemlähmung zugrunde.

2. Starke Streckreflexe rufen bei Meerschweinchen gleichfalls analoge Erscheinungen hervor.

3. Manche anaphylaktische Shocksymptome des Meerschweinchens sind auf Rechnung der Dyspnoe zu setzen, die entweder durch Bronchospasmus, aber auch bei fehlendem Bronchialmuskelkrampf zentral oder peripher ausgelöst wird.

4. Dementsprechend können auch durch Kohlensäurezufuhr beim Meerschweinchen anaphylaxieähnliche Erscheinungen hervorgerufen werden.

5. Im Herzen von im anaphylaktischen Shock oder durch Anaphylatoxinvergiftung eingegangener Meerschweinchen werden die Oxydasegranula an vielen Stellen, wenn auch nicht vollständig, vermißt; nach dem Aufenthalte des Herzens an der Luft tritt eine Restitution der Indophenolblausynthese in den Granulis ein. Kohlensäurevergiftung ruft die gleichen Erscheinungen hervor. Auch bei Kohlenoxyd- und Cymarinvergiftung (Kaninchen) wurden Veränderungen der Oxydasegranula im Herzen konstatiert.

Erklärung der Photogramme auf Tafel I.

Alle Photogramme sind vom Präparator des pathol.-anat. Institutes, Herrn Nikolaus Bock, bei elektrischem Bogenlicht, Belichtungsdauer 3—5 Sekunden, aufgenommen; Vergrößerung etwa 620 fach, $^1/_7$ Ölimmersion Zeiß, Projektionsokular Nr. 4, Tubus ausgezogen, Balglänge 51 cm.

---

1) H. Raubitschek, Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 4.

2) a. a. O. S. 147.

3) a. a. O. S. 378 f.

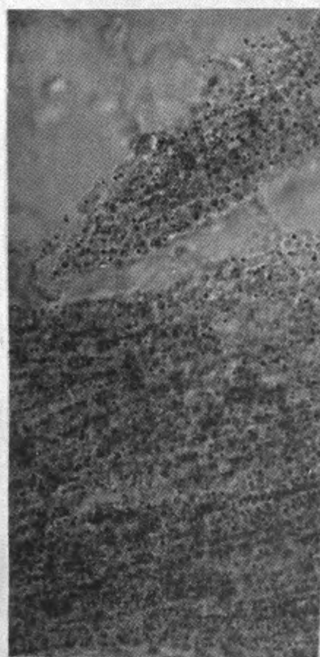


Fig. 1.

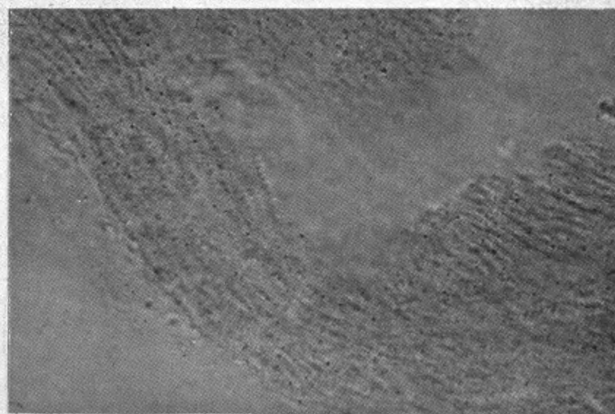


Fig. 3.

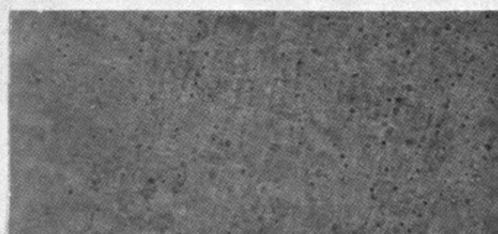


Fig. 5.

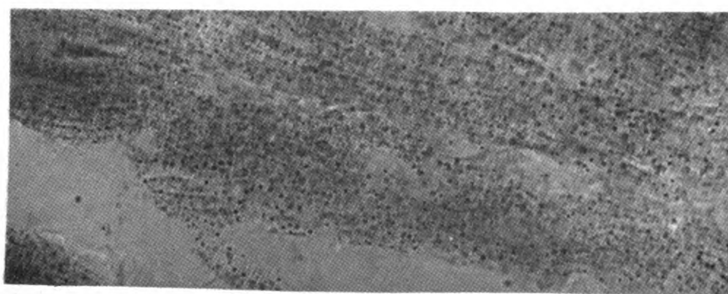


Fig. 2.

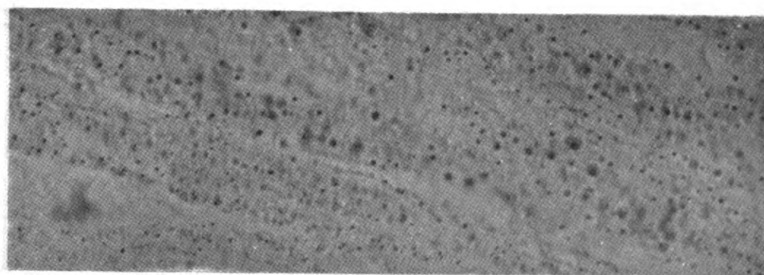


Fig. 4.

Loewit. Verlag von F. C. W. Vogel in Leipzig. Richard Hahn (H. Otto), Leipzig.

Figur 1. Normales Meerschweinchen, Herz, Septum ventriculorum; 8 Minuten im Indophenolgemenge.

Figur 2. Normales Kaninchen, Herz, rechter Ventrikel, 2 Minuten im Indophenolgemenge.

Figur 3. Meerschweinchen, akuter anaphylaktischer Shock mit Hühnereiweiß; linker Ventrikel, 8 Minuten im Indophenolgemenge. Die Querstreifung ist an einzelnen Stellen gut kenntlich.

Figur 4. Meerschweinchen, Kohlenoxydvergiftung, Herz, linker Ventrikel, 8 Minuten im Indophenolgemenge.

Figur 5. Kaninchen, Vergiftung mit 0,001 Cymarin; Herz, linker Ventrikel, 2 Minuten im Indophenolgemenge. Die Querstreifung ist an einzelnen Stellen gut kenntlich.

XI.

Aus dem physiologischen Institut der Universität Leipzig.

Über die Wirkung der einwertigen Alkohole auf den überlebenden Kaninchendarm.

Von

Yas Kuno (Mukden).

(Mit 9 Kurven.)

Die im folgenden beschriebenen Versuche lehnen sich an die von mir vor einiger Zeit veröffentlichten Untersuchungen über die Wirkung verschiedener einwertiger Alkohole auf das isoliert schlagende Kaninchenherz[1]) unmittelbar an. Am Herzen hatte sich in Bestätigung des Richardsonschen Gesetzes nachweisen lassen, daß eine Alkoholart in um so geringerer Konzentration auf das Herz wirkt, je höher ihr Siedepunkt liegt. Die Wirkung bestand in einer Lähmung des Herzens, niemals in einer Förderung, und zwar gilt dies sowohl hinsichtlich der Größe als auch der Frequenz der Herzschläge. Auf die Koronargefäße wirkten die Alkohole im Sinne einer Dilatation. Bei mehrmaliger Wiederholung des Versuches ließ sich eine Gewöhnung des Herzens an Alkohol sicher nachweisen. Zum Vergleich mit diesen Ergebnissen schien es nun interessant, zu untersuchen, wie sich der nach Magnus isolierte rhythmisch arbeitende Kaninchendünndarm den genannten Alkoholen gegenüber verhielte.

Wie beim Herzen kamen Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl- und Amylalkohol zur Verwendung. Für jede dieser Alkoholarten wurde einerseits zu bestimmen versucht, von welcher Minimalkonzentration an sich eben ein Einfluß auf die Darmbewegungen erkennen ließe, andererseits wurden jene Konzentrationen festgestellt, bei deren Einwirkung die Darmbewegung in wenigen Minuten zum Stillstand gebracht wurde. Da bei diesen Bestimmungen die verschiedensten Konzentrationen durchprobiert werden mußten, so ergab sich ein umfassendes Bild über die Wirkung der verwendeten Alkoholarten über-

1) Y. Kuno, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 74, S. 399, 1913.

haupt. Hierüber liegen bis jetzt meines Wissens keinerlei experimentelle Feststellungen vor. So sicher auf Grund allgemeiner Erfahrungen vorauszusagen war, daß sich bei allen Alkoholarten Konzentrationen finden würden, die in kurzer Zeit zu einer Darmnarkose führen, so wenig war vorauszusehen, in welcher Richtung die Darmbewegung von den verschiedenen Alkoholen bei den geringeren, unterhalb dieser Grenze liegenden Konzentrationen verändert würde.

Hinsichtlich der Methodik kann auf die in den Arbeiten von Läwen und Dittler[1]) und von Sembdner[2]) gegebene Beschreibung verwiesen werden Ich benützte die für jene Versuche zusammengestellte Versuchsanordnung in unveränderter Form und war also in der Lage, unter sicherer Vermeidung von Temperaturdifferenzen die Alkohole in bestimmter Konzentration in das »Versuchsgefäß«, in welchem das Darmstück in Tyrodelösung suspendiert war, einzuleiten. Hierbei ist freilich zu bemerken, daß bei der Verdrängung der reinen Nährflüssigkeit durch die zu prüfenden Alkohol-Tyrodemischungen kleine Konzentrationsänderungen infolge der rascheinsetzenden Diffusionsvorgänge unvermeidlich waren, doch kommen diese Fehler für die prinzipielle Beurteilung der zu schildernden Wirkungen, wie mir scheint, nicht als wesentlich in Betracht. Die Alkohol-Tyrodemischungen wurden immer erst kurz vor der Prüfung in der für den Versuch gewünschten Konzentration hergestellt und grundsätzlich in Mengen von 100 ccm in das Versuchsgefäß eingeleitet. Bei der Konstanz der Geschwindigkeit, mit der sie einflossen, waren für meine Zwecke hinreichend vergleichbare Verhältnisse gegeben.

Die in der Arbeit (in $^2/_3$ der Originalgröße) wiedergegebenen Kurven sind Längenkurven des Darmes. Da sich feststellen ließ, daß die Ringmuskulatur in ihrem Verhalten durch den Alkohol in ganz entsprechender Weise beeinflußt wird wie die Längsmuskulatur, so geben die Längenkurven das jeweilige Verhalten der Längsmuskulatur ziemlich getreu wieder, dürfen also unbedenklich der Beurteilung der Alkoholwirkung zugrunde gelegt werden (vgl. hierzu z. B. die Erörterungen bei Sembdner, a. a. O., S. 28).

Für seine Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit spreche ich Herrn Dr. Dittler meinen herzlichsten Dank aus. Zugleich danke ich Herrn stud. med. Matthias, der mir in einem Teil der Versuche freundlichst assistierte.

1) A. Läwen und R. Dittler, Zeitschr. f. d. ges. exper. Medizin Bd. III, S. 1, 1914.

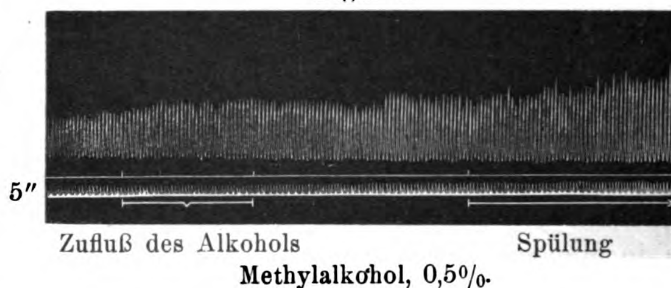
2) F. Sembdner, Pflügers Arch. Bd. 155, S. 19, 1913.

1. Wirkungsweise der verschiedenen Alkohole.

Die Wirkung der zur Untersuchung stehenden Alkohole auf den isolierten Kaninchendünndarm stellte sich als quantitativ und qualitativ verschieden heraus. Um eine übersichtliche Orientierung über diese Verhältnisse zu ermöglichen, seien im folgenden für die verschiedenen Alkohole und Alkoholkonzentrationen typische Kurven mitgeteilt. Auf die Wiedergabe ausführlicher Tabellen kann bei der Klarheit der Ergebnisse wohl verzichtet werden.

Für den Methylalkohol ergab sich, daß geringe Konzentrationen (0,5 und 1,0%) fördernd auf die Pendelbewegungen des isolierten Darmes wirkten, ohne daß der mittlere Tonus des Präparates sich nachweisbar dabei änderte. Häufig blieb die fördernde Wirkung auch bestehen, nachdem der Alkohol wieder aus dem Versuchsgefäße entfernt worden war. Dies trifft z. B. für den in Fig. 1

Figur 1.



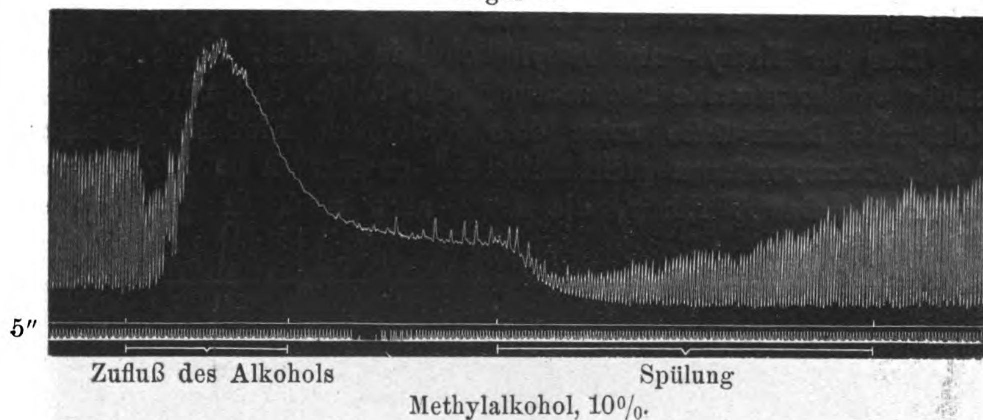
Methylalkohol, 0,5%.

wiedergegebenen Versuch zu, in welchem Methylalkohol in einer Konzentration von 0,5% auf den Darm einwirkte. Bei höheren Konzentrationen (5% bis 10%) bedingte der Methylalkohol nach rasch vorübergehender anfänglicher Erregung eine Verkleinerung oder ein Verschwinden der Pendelbewegungen, wirkte also hemmend. Hierbei blieb, einerlei ob es zu vollständiger Stillstellung des Darmes kam oder nicht, während der Dauer der Alkoholwirkung immer eine gewisse Steigerung des mittleren Tonus nachweisbar. Erst mit Einsetzen der Spülung glich dieser Tonus sich allmählich wieder aus. Ein Beispiel hierfür gibt Fig. 2.

Ganz ähnlich wirkte der Äthylalkohol. Bei geringen Konzentrationen (0,2 bis 0,5%) bestand seine Wirkung, wie die des Methylalkohols, in einer Vergrößerung der Pendelbewegungen, ohne daß die Fußpunkte ihre Lage änderten (vgl. Fig. 3). Auch die Wirkung hoher Konzentrationen (3,0 bis 5,0%) ist jenen beim Methylalkohol ähnlich, nur geht die Kurve nach Ablauf der anfänglichen starken Tonussteigerung unter Verschwinden der Pendelbewegungen

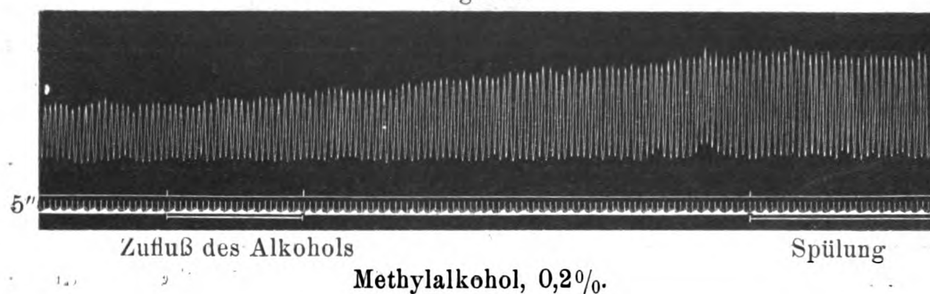
zumeist bis zur ursprünglichen Höhe der Fußpunkte der Pendelbewegungen herab, es kommt also nicht zu einem dauernden Tonusrückstand. Bei dem Versuch der Kurve 4, welche diese Verhältnisse

Figur 2.



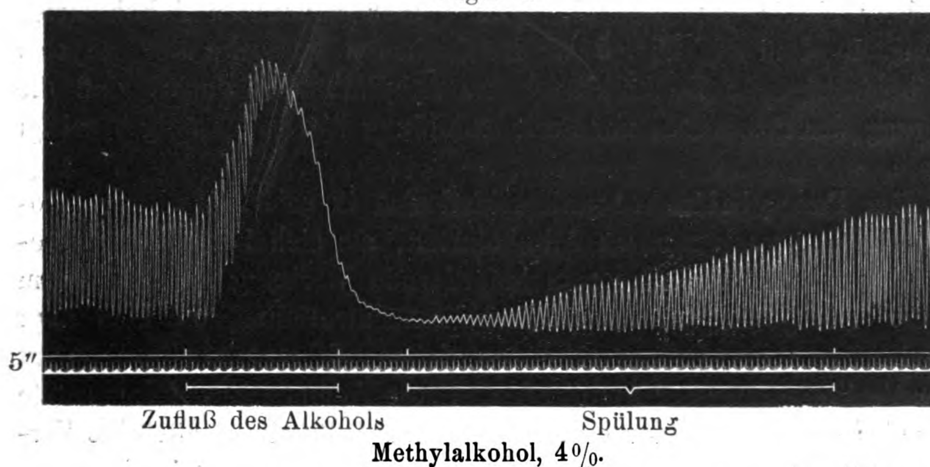
Methylalkohol, 10%.

Figur 3.



Methylalkohol, 0,2%.

Figur 4.



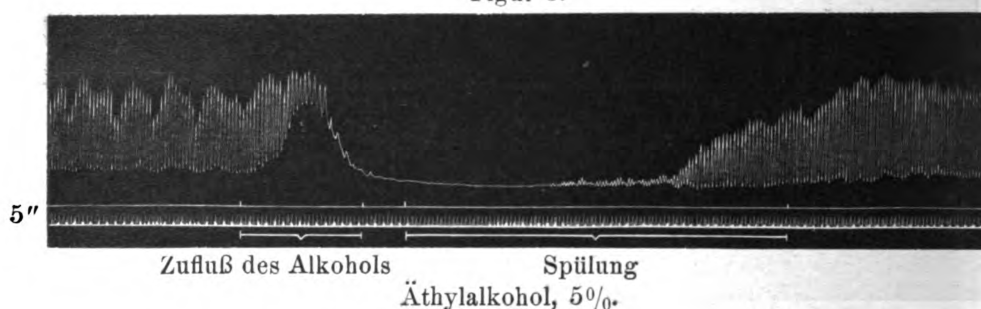
Methylalkohol, 4%.

veranschaulicht, wirkte 4%iger Äthylalkohol auf das isolierte Darmstück ein. Bei 5%igem Äthylalkohol erhielt ich ganz entsprechende Kurven. Bei Konzentrationen, welche zwar schon hemmend wirkten,

zur völligen Stillstellung des Darmes aber nicht ausreichten (z. B. bei 2,0 %), war die anfängliche Förderung der Pendelbewegungen ebenfalls immer deutlich, doch verlief sie, ähnlich wie bei den niederen, ausschließlich fördernd wirkenden Konzentrationen meist ohne wesentliche Änderung des mittleren Tonus.

Eine für Methyl- und Äthylalkohol in gleicher Weise gültige, häufig wiederkehrende Beobachtung geht dahin, daß unregelmäßig arbeitende Darmstücke unter dem fördernden Einflusse geringer Alkoholkonzentrationen gleichmäßig schöne Kurven zu verzeichnen begannen, eine Wirkung, die dann auch nach Ausspülung des

Figur 5.



Äthylalkohol, 5 %.

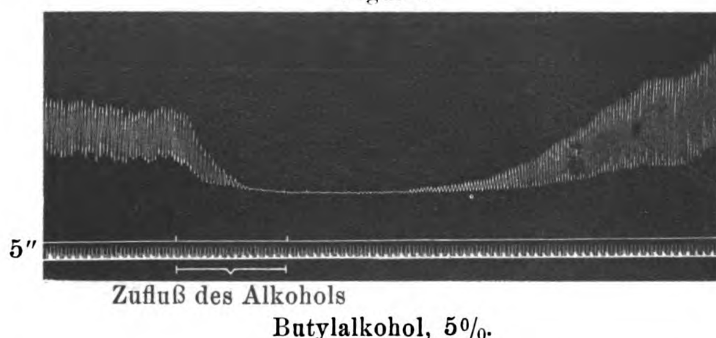
Alkohols oft noch längere Zeit fortbestand. Auf derselben Grundlage beruht wohl die Erscheinung, daß die Pendelbewegungen des Darmes nach einmaliger Applikation selbst lähmend wirkender Konzentrationen bei der Spülung ihre Anfangsgröße nicht unerheblich überschritten. Diese Wirkung habe ich auch am Kaninchenherzen oft gesehen; sie ist ausschließlich den beiden genannten Alkoholarten eigen. In dem auf Fig. 5 wiedergegebenen Versuche äußerte sich die begünstigende Nachwirkung des Äthylalkohols darin, daß die Neigung des Präparates zur Periodenbildung fast vollständig beseitigt wurde.

Der Propylalkohol unterschied sich in seiner Wirkung insofern von den vorgenannten Alkoholarten, als sich keine Konzentration finden ließ, die eine rein befördernde Wirkung auf den Darm zeigte. Die geringsten Propylalkoholkonzentrationen, die überhaupt eine Wirkung am Darme erkennen ließen, führten auch schon zu einer Verkleinerung der Amplitüden. Diese Hemmungswirkung setzte entweder sofort ein, oder es ging ihr eine anfängliche flüchtige Vergrößerung der Pendelbewegungen oder des Tonus vorauf. Die hier in Betracht kommenden Konzentrationen liegen bereits bei 0,1 bis0,3 %. Höhere Konzentrationen (1,5 und 2,0 %) bewirkten eine vollständige Darmlähmung. Falls bei ihnen überhaupt eine anfängliche Amplitüden-

vergrößerung nachweisbar wurde, blieb sie immer ganz unbedeutend und wurde durch die Hemmungswirkung sehr rasch kupiert. Die stark lähmende Wirkung des Propylalkohols äußerte sich auch darin, daß bei Stillstellung des Darmes jeglicher Tonus aus seiner Muskulatur entwich. Da der isolierte Darm, ähnlich wie das Herz, bei seinem periodischen Arbeiten wohl kaum je ganz tonusfrei wird, wenn er nicht besonderen Einflüssen ausgesetzt ist, so geht die Kurve während des durch Prophylalkohol bedingten Stillstandes zumeist deutlich unter die ursprüngliche Lage der Fußpunkte der Einzelkontraktionen herab.

Auch beim Butylalkohol konnten reine Förderungswirkungen auf den Darm nicht beobachtet werden[1]. Schon in Konzentrationen

Figur 6.



Butylalkohol, 5%.

von 0,025, 0,03 und 0,05% wirkte er hemmend auf die Pendelbewegungen, meist ohne anfängliche Erregungswirkung. Eine solche kam nur ausnahmsweise zu Beobachtung. Bei Konzentrationen von 0,5% und mehr bildete sich die Darmlähmung sofort und regelmäßig ohne voraufgehende Erregung aus. Wie beim Propylalkohol war der vollständige Tonusverlust des Präparates hierbei immer außerordentlich deutlich (vgl. Fig. 6).

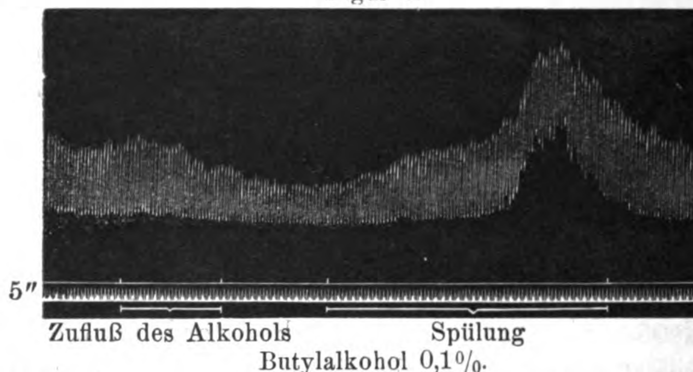
Das vom Butylalkohol Gesagte trifft im wesentlichen auch für den Amylalkohol zu. Es fand sich bei Konzentrationen von 0,0125, 0,015 und 0,02% eine Verkleinerung der Amplitüden mit oder ohne anfängliche Vergrößerung. Bei Konzentrationen von 0,2 und 0,25% trat sehr rasch völlige Lähmung ein, im Unterschied zum

1) In einem einzigen Falle trat, wie der Vollständigkeit halber erwähnt sei, bei Einwirkung von 0,01%igem Butylalkohol, d. h. bei einer Konzentration, die sonst immer ohne jede Wirkung blieb, eine geringfügige Vergrößerung der Pendelbewegungen ein, ohne daß eine Hemmungswirkung folgte. Dies würde der Wirkung der geringsten wirksamen Methyl- und Äthylalkoholkonzentrationen entsprechen. Da jedoch diese Beobachtung ganz vereinzelt blieb, muß an die Möglichkeit einer zufälligen Störung gedacht werden.

Butylalkohol allerdings gelegentlich erst nach anfänglich starker Erregung, die sich meist als Tonussteigerung äußerte.

Den drei letztgenannten Alkoholen, dem Propyl-, Butyl- und Amylalkohol, ist also gemeinsam, daß bei ihnen die lähmende Wirkung bei allen überhaupt wirksamen Konzentrationen im Vordergrund der Erscheinungen stand. Hand in Hand damit ging eine Art schädigender Wirkung, die sich darin äußerte, daß Darmpräparate, welche zunächst sehr regelmäßig verlaufende Kurven zeichneten, nach der Einwirkung eines der genannten Alkohole, auch bei langdauernder gründlicher Spülung, oft nicht mehr zu regelmäßigem Arbeiten zu bringen waren. Wie wir gesehen haben (siehe S. 153), war beim Methyl- und Äthylalkohol das Gegenteil der Fall, indem häufig eine die Darmbewegung befördernde Nachwirkung zum Ausdruck kam. Überhaupt erwiesen sich der Propyl-, der Butyl- und der Amylalkohol

Figur 7.



Butylalkohol 0,1%.

als deutlich schwerer auswaschbar als der Methyl- und Äthylalkohol (Verteilungskoeffizient?).

Beim Butylalkohol wurde als Besonderheit beobachtet, daß sich nach vollzogener Spülung ohne ersichtliche sonstige Ursache häufig Erregungszustände am Darm ausbildeten, die spontan wieder abklangen, um nach längerer oder kürzerer Pause von neuem einzusetzen. In Fig. 7 ist eine solche »Nacherregung« wiedergegeben, die gleich nach der Verdrängung des 0,1%igen Butylalkohols auftrat. In einem anderen Falle wiederholte sich dies Spiel innerhalb von etwa 15 Minuten bei fortgesetzter Spülung in ungefähr gleichen zeitlichen Intervallen viermal hintereinander.

Von dieser bis jetzt unerklärlichen Erscheinung abgesehen, ergibt sich alles in allem aus den beschriebenen Befunden, daß die Alkohole um so eher eine lähmende Wirkung am Darme entfalten und um so weniger zu einer Förderung der Darmbewegung zu führen vermögen, je höher ihr Siedepunkt liegt.

2. Giftigkeit der Alkohole.

Aus den bei Beschreibung der allgemeinen Wirkungsweise der Alkohole angegebenen Dosen ist schon ersichtlich, daß der Propyl-, der Butyl- und der Amylalkohol eine deutlich größere Giftigkeit für den isolierten Darm besitzen als der Methyl- und der Äthylalkohol. Unter den erstgenannten wiederum überragte der Amylalkohol den Butylalkohol, dieser den Propylalkohol an Wirksamkeit um ein Bedeutendes. Kurz, ebenso wie beim Herzen ergibt sich auch hier die Gesetzmäßigkeit, daß die Giftigkeit der Alkohole mit steigendem Siedepunkt steigt. Es findet sich also auch am Darm das Richardsonsche Gesetz bestätigt, und zwar gilt dies sowohl hinsichtlich der Minimalkonzentrationen, bei denen eben ein Einfluß auf die Darmbewegung zu bemerken war, als bezüglich der zu rascher vollständiger Darmlähmung notwendigen Alkoholkonzentrationen. Der Unterschied zwischen dem Wirkungsgrade des Methyl- und des Äthylalkohols erwies sich, ebenso wie beim Herzen, als ziemlich gering. Bei der Beschreibung der Methodik wurde bereits darauf hingewiesen, daß der absoluten Bestimmung der Grenzkonzentrationen bei meiner Versuchsanordnung gewisse methodische Schwierigkeiten im Wege standen, die sich nicht beseitigen ließen. Trotzdem glaube ich die in den folgenden Tabellen und in der graphischen Darstellung der Ergebnisse angeführten Werte für Vergleichszwecke als hinreichend genau betrachten zu dürfen. In der Tabelle 1 wurden die Alkoholkonzentrationen, wie dies auch bei der Besprechung der wiedergegebenen Darmkurven im Text geschehen war, in Volumprozenten ausgedrückt. Außerdem aber finden sich hier in Klammer die in Bruchteile der Normallösung umgerechneten Werte, welche der Berechnung der Giftigkeit der Alkohole in Tabelle 2 zugrunde gelegt wurden.

Tabelle 1.

	A Eben merklich wirkende Konzentrationen		Zu vollständiger B-Darmlähmung eben ausreichende Konzentrationen
	erregend	hemmend	
Methylalkohol	0,3% ($^1/_{13}$ n.)		10% (2,5 n.)
Äthylalkohol	0,2% ($^1/_{28}$ n.)		4—5% = 4,5 ($^8/_{10}$ n.)
Propylalkohol		0,1% ($^1/_{75}$ n.)	1,5% ($^1/_5$ n.)
Butylalkohol		0,025% ($^1/_{368}$ n.)	0,5% ($^1/_{18}$ n.)
Amylalkohol		0,012% ($^1/_{864}$ n.)	0,2% ($^1/_{54}$ n.)

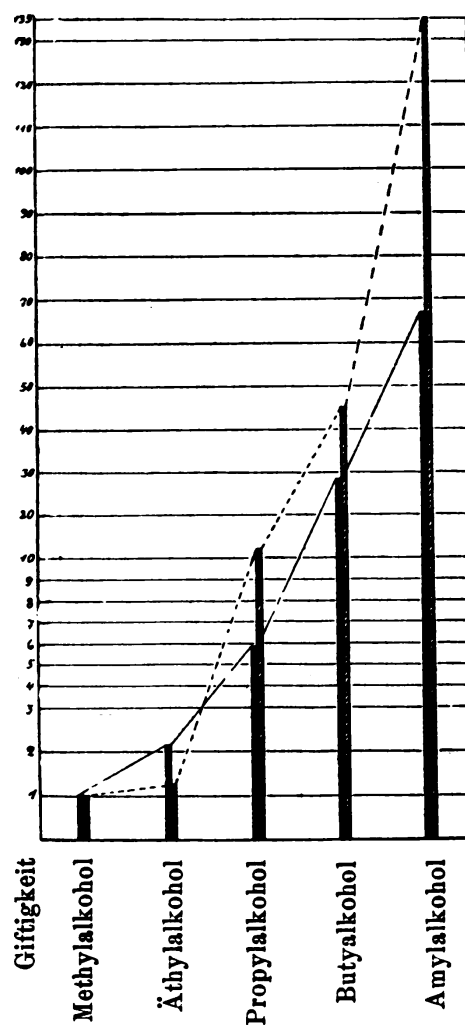
Die Giftigkeit der verschiedenen Alkohole läßt sich aus den hier gegebenen Werten, auf Methylalkohol als Einheit bezogen, wie folgt berechnen.

Tabelle 2.

	Nach A berechnet	Nach B berechnet
Methylalkohol	1	1
Aethylalkohol	2,15	1,25
Prophylalkohol	5,8	12,25
Butylalkohol	28,3	45
Amylalkohol	66,5	135

Die Textfigur 8 gibt diese Verhältnisse in graphischer Darstellung wieder.

Figur 8.



Diese Ergebnisse sind vom theoretischen Standpunkte aus deshalb interessant, weil sie mit den am Herzen gefundenen grundsätzlich eine vollkommene Übereinstimmung zeigen. Quantitativ bestehen allerdings gewisse Unterschiede, die sich in dem Sinne äußern, daß in der aufsteigenden Reihe der Alkohole die Giftigkeit für den Darm rascher zunimmt als für das Herz.

3. Wirkung auf die Frequenz der Darmbewegungen.

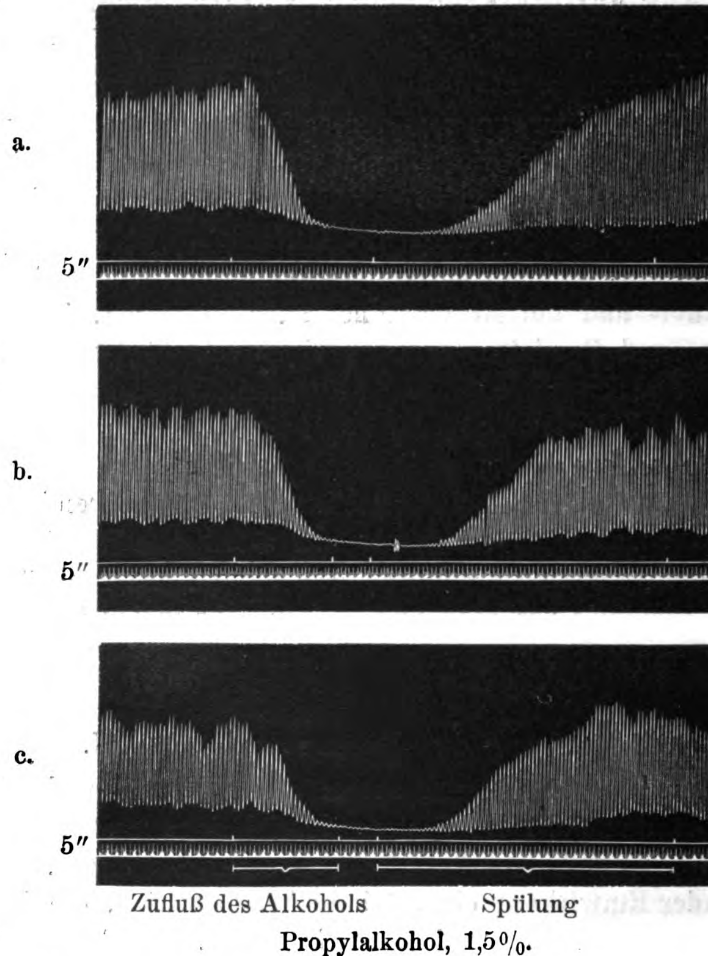
Die Periodik, in welcher der isolierte Dünndarm seine »spontanen« Erregungen entwickelte, zeigte während der Einwirkung der verschiedenen Alkohole nur ganz geringfügige Schwankungen, und es erscheint mir fraglich, ob die minimalen Änderungen, die sich aus der Gesamtheit meiner Kurven in dieser Hinsicht ergeben, überhaupt als Alkoholwirkung angesprochen werden dürfen. Faßt man sie als solche auf, so gelangt man zu der etwas überraschenden Tatsache, daß der Methyl- und der Äthylalkohol auch in Dosen, in welchen sie auf Tonus und Pendelbewegungen einen rein fördernden Einfluß ausübten, eher verlangsamend auf die Rhythmik der Darmbewegungen wirkten, während der Propyl-, der Butyl- und der Amylalkohol, bei denen die lähmende Wirkung durchaus im Vordergrunde der Erscheinungen stand, umgekehrt eher schwach beschleunigend wirkten. Dies ist das summarische Ergebnis aus sämtlichen Versuchen; es darf dabei nicht unerwähnt bleiben, daß die Effekte auch öfters in umgekehrter Richtung verliefen und daß in sehr vielen Fällen überhaupt keine Frequenzänderung nachweisbar war.

4. Gewöhnung des Darmes an Alkohol.

Meine Versuche am Herzen hatten eine deutlich nachweisbare Gewöhnung an den der Durchspülungsflüssigkeit zugesetzten Alkohol ergeben. Diese Gewöhnung äußerte sich einerseits darin, daß bei längerdauernder Einwirkung einer Alkoholkonzentration, die das Herz zunächst prompt zum Stillstand gebracht hatte, die Automatie des Herzens die lähmende Wirkung des Alkohols schließlich überwand. Andererseits zeigte sich der lähmende Einfluß einer bestimmten Alkoholkonzentration, die unter Zwischenschaltung gründlicher Spülungen mehrmals hintereinander unter sonst gleichbleibenden Bedingungen am Darm geprüft wurde, von Prüfung zu Prüfung weniger wirksam. Beim isolierten Darmpräparat konnten ähnliche Symptome einer sich entwickelnden Alkoholgewöhnung nicht beobachtet werden. Der Darm blieb bei dauernder Einwirkung einer lähmend wirkenden

Alkoholkonzentration dauernd stillgestellt, und erst nach Verdrängung des Alkohols durch frische Tyrodelösung kehrten die Darmbewegungen allmählich wieder (untersucht bis zu einer Einwirkungsdauer von 25 Minuten). Zum gleichen Ergebnis führten die Versuche, bei denen ein und dieselbe Alkohollösung nach jeweils vorangegangener ausgiebiger Spülung mehrmals hintereinander auf

Figur 9.



Propylalkohol, 1,5 %.

ihre Wirkung am isolierten Darme geprüft wurde. Handelte es sich um eine Konzentration, die eben zu einer Stillstellung des Präparates ausreichte, so trat dieser Effekt bei der 2., 3. und 4. Prüfung wieder mit derselben Promptheit ein wie das erstemal. Ein Kurvenbeispiel für dieses Verhalten ist in den Fig. 9a bis c wiedergegeben. In jedem der drei Teilversuche wurden 100 ccm einer 1,5 %igen Propylalkohollösung in das Versuchsgefäß eingeleitet. Wie die Kurven

zeigen, war die Wirkung in den Teilversuchen b und c noch ebenso stark wie im Teilversuche a. Die vom Darm verzeichneten Amplitüden nahmen von Fall zu Fall sogar deutlich an Größe ab, eine Erscheinung, die sich gut als gleichsinnige Nachwirkung der Alkoholwirkung deuten und als solche gegen eine Gewöhnungsfähigkeit des Darmes anführen läßt. Außerdem äußert sich hierin die (schon oben erwähnte) Eigentümlichkeit der Wirkung des Propyl-, Butyl- und Amylalkohols, sehr leicht eine irreparaple Schädigung des Darmes zu hinterlassen. Vom Methyl- und Äthylalkohol wurde das gegenteilige Verhalten schon mehrfach betont.

Die Ergebnisse vorliegender Untersuchung lassen sich kurz dahin zusammenfassen, daß die auf ihre Wirkung geprüften einwertigen Alkohole bei hinreichender Konzentration auf den nach Magnus isolierten Kaninchendünndarm lähmend wirken. Bei den geringsten Konzentrationen, welche überhaupt eine Wirkung erkennen lassen, besteht eine Gegensätzlichkeit ihrer Wirkung derart, daß der Methyl- und der Äthylalkohol zu einer Förderung der Darmbewegung führen, während der Propyl-, Butyl- und Amylalkohol, allerdings häufig erst nach anfänglicher kurzer Erregung, sogleich eine lähmende Wirkung entfalten. Die Giftigkeit der geprüften Alkohole für den Darm stellte sich als um so höher heraus, je höher der Siedepunkt des Alkohols liegt. Eine deutlich nachweisbare Änderung der Frequenz der Darmbewegungen ging mit den beschriebenen Wirkungen auf die Bewegungsgröße nicht Hand in Hand. Für die Möglichkeit einer Gewöhnung an den Alkohol, die beim Herzen so deutlich ausgeprägt ist, ergaben sich innerhalb der eingehaltenen Versuchszeiten beim Darme keinerlei Anhaltspunkte.

XII.

Aus der zweiten med. Abteilung des Krankenhauses am Friedrichshain.

Ein Fall extremster Acidosis im Verlauf des Diabetes melitus.

Von

Dr. Ludwig Czapski.

Eine Acidosis von ungewöhnlicher Höhe und einige weitere Besonderheiten im Stoffwechsel, Auftreten von freier Oxybuttersäure im Harn und Vorhandensein eines toxogenen Eiweißzerfalls rechtfertigen die kurze Wiedergabe eines schweren Falles von Diabetes an dieser Stelle, den ich am andern Ort, in meiner Doktordissertation[1]), ausführlich geschildert habe.

1. Die Acidosis.

P. B., 16jähriger Patient; Vater mit 33 Jahren an schwerem Diabetes gestorben Der Diabetes besteht seit etwa einem halben Jahr, offenbar von vornherein in sehr schwerer Form; die Krankheit schnell progressiv, trotz geeigneter Behandlung im Krankenhause und trotz weiterer vernünftiger Lebensweise zu Hause.

Aufnahme am 16. Oktober 1912 in das Krankenhaus am Friedrichshain, wo er bis zum Tode am 9. Dezember desselben Jahres blieb.

Der Kranke machte zwei Perioden höchster Acidosis mit drohender Komagefahr von 4 und 10 Tagen durch; der zweiten erlag er.

Erste Periode (vom 16.—19. September). Die Aufnahme des Patienten erfolgte wegen starker subjektiver Atembeschwerden, knapper Luft. Das Atmen fiel ihm in beängstigender Weise schwer. Starke Abmagerung, ausgesprochene Kußmaulsche Atmung, beschleunigter Puls, große Mattigkeit, Apathie; die Lungen frei. Mäßige Jaktation, keine Benommenheit. Im Urin reichlich Zucker, sehr viel Aceton und Acetessigsäure, etwas Eiweiß, zahllose Koma-

1) Beitrag zur Kenntnis und Behandlung des Coma diabetic. Berlin 1913.

zylinder. Diagnose: schwerste Acidose, Coma diabeticum im Anzug. — Unter intravenöser Injektion von 1200 ccm 4 %iger Natriumbikarbonatlösung und 60 g des gleichen Salzes per os Besserung bis zum nächsten Morgen; Zurücktreten der objektiven und subjektiven Atembeschwerden. Der Urin bleibt trotz Fortgebrauch von mehr als 100 g Natron täglich weitere 3—4 Tage sauer. Die Oxybuttersäureausscheidung betrug an den folgenden Tagen rund 90 g, dazu kommen noch schätzungsweise (quantitativ nicht bestimmt) mindestens 20 g Acetessigsäure. Die Fortdauer der hohen Acidosis, die mit den großen Natronzufuhren gerade kompensiert werden konnte, zeigte das Fortbestehen einer Gefahr. Erst am 5. Tage sank — vielleicht oder wahrscheinlich durch die eingeleitete Gemüse-Haferdiät — die Säurezufuhr ziemlich plötzlich und in entscheidender Weise auf etwa 30—40 g.

Tabelle.

Datum	Reaktion des Urins	β-Oxybuttersäure im Urin	Kost	$NaHCO_3$
16.—17. IX.	sauer	24,1[1]	Milch	60 per os + 48 intravenös
17.—18.	»	87,6	Strenge Kost u. Milch	100 per os
18.—19.	»	91,8	»	110 » »
19.—20.	neutral	84,1	»	115 » »
20.—21.	alkal.	76,3	Gemüse	80 » »
21.—22.	»	31,6	»	50 » »
22.—23.	»	41,1	Haferkost	40 » »
23.—24.	»	18,6	»	40 » «
24.—25.	»	18,6	»	40 » »
25.—26.	»	31,9	Gemüse	40 » »
29.—30.	»	22,9 }	Strenge Kost	30 » »
30.—1./X.	schwach sauer	22,9 }	»	20 » »

Wir sehen hier das, was Magnus-Levy für heilende Fälle von Koma oder Komagefahr als wesentlich geschildert hat. In den meisten Fällen steigt mit dem Beginn des Komas die Acidosis aus unbekannten Ursachen plötzlich gewaltig an — dieser Anstieg war bei uns nicht beobachtet —, und wenn das Koma überstanden ist, erfolgt eine ebenso jähe plötzliche Abnahme der Säuren. Erst dann ist das Koma wirklich überstanden, die Gefahr, wenigstens für den Augenblick, überwunden. So war es hier. — Während der nächsten zwei Monate hielt sich der Patient ohne besondere Zwischenfälle, die

1) Teilurin.

Zuckerausfuhr überstieg die Einfuhr; der Urin konnte mit 30—40 g Mononatriumkarbonat neutral oder alkalisch gehalten werden. Acetonkörper im Harn nicht über 40 g.

Die zweite Periode hoher Acidosis.

Am 25. November von neuem vertiefte Atmung mit subjektiven Beschwerden, der Urin sauer. Besserung unter 60 g Natron. Neue und stärkere Erscheinungen vom 29. November an, die 10 Tage bis zum Tode anhielten. — In dieser Zeit erhielt der Patient täglich zwischen 60 und 200 g Natron oder sollte sie erhalten; doch scheint er, wie aus den Urinanalysen hervorgeht, davon nur $^2/_3$ bis $^3/_4$ genommen zu haben[1]). Die Atembeschwerden und die Apathie, die Schwäche des Pulses bestanden in wechselnder Intensität, der Urin blieb sauer, etwas Eiweiß, »Koma«-Zylinder in abnehmender Menge, kein Fieber. In den letzten 24 Stunden ausgesprochenes Koma, das jedoch die Besonderheiten der Kußmaulschen Atmung nicht deutlich zeigte. — Die Autopsie wies nach, daß eine eitrige, vom Ohr ausgegangene Meningitis bestand. Diese hatte zusammen mit der Acidosis zum Tode geführt; der Tod ist also kein reiner Säuretod gewesen, daher waren die Symptome einer typischen Atemvertiefung nicht deutlich ausgeprägt gewesen.

Der Patient sollte in dieser Zeit wegen der andauernden Komagefahr und wegen großer Appetitlosigkeit reichlich Kohlenhydrate bekommen, er nahm vorwiegend Milch ($1^1/_4$ bis 3,2 l). Große Urinmengen, 6—10 l, mit 140—290 g Zucker. Die Ausscheidung von Oxybuttersäure und Acetessigsäure hatte am ersten Tage 143 g betragen, in den folgenden 9 Tagen waren es 100—115 g. Durchschnittlich wurden täglich 109 g im Urin ausgeschieden, dazu noch (geschätzt) mindestens 6 g Aceton (entsprechend 10 g Acetessigsäure) in der Atemluft.

Diese Beobachtung ist ein Novum. Wohl sind Tagesausscheidungen von 100—150 g des öfteren gefunden worden[2]), aber entweder tritt nach 24—48 Stunden eine rapide Abnahme der Säure-

---

1) Keine wesentlichen Verluste im Kot!

2)

	Magnus-Levy I. Fall	Magnus-Levy II. Fall	Magnus-Levy III. Fall	Joslin	Czapski (Per. 1)
1. Tag	115,4	88,6	93,3	86,0	> 87
2. »	142,6	73,1	107,6	153,1	> 92
3. »	83,0	—	57,0	116,8	> 84
4. »	—	—	46	—	> 76
5. »	—	—	55	—	> 32

Ausscheidung im Urin								Nahrung		
Datum	Menge	Reaktion	Oxybuttersäure a	Acetessigsäure b	a + b	N	Sacch.	N	Milch[1]	Mononatkarb.
29.—30. XI.	9600/1020	s.	113	30,1	143	21,8	206	12	2400	175 per os + 40 subkutan
30.—1. XII.	5900/22	s.	86,4	28,7	115,1	25,6	164	10,1	2000	60 per os
1.—2.	7800/15	s.	82,4	36,7	119	29,8	226	17,8	3200	120 » »
2.—3.	7100/20	s.	72,9 }	29,9 }	98,4 }	23,8 }	185	13,7	2000	100 » »
3.—4.	7700/18	amph.	72,9 }	24,2 } 25,5	98,4 }	23,8 }	246	17,5	1500	60 » »
4.—5.	7200/26	s.	72,9 }	27,8 }	98,4 }	23,8 }	288	19,0	1500	60 » »
5.—6.	5700/29	s.	72,9 }	20,1 }	98,4 }	23,8 }	200	13,3	1300	60 » »
6.—7.	5800/22	s.	85,2 }	27,5 } 26,3	111,5 }	21,2 }	153	12,9	1500	100 p. os + 44 sbk.
7.—8.	6900/22	s.	85,2 }	28,6 }	111,5 }	21,2 }	138	14,9	1200	100 per os
8.—9.	8100/22	s.	69,5	28,2	92,8	24,2	170	?	?	?
Summe für 9 Tage					992,7	214,8	1806	142,2		835 p. os + 84 sbk.
» » 10 »					(1085,5)	(239,0)				

mengen und damit Heilung des Komas ein (3 Fälle von Magnus-Levy und erster Anfall bei unserm Patienten) oder es führt eine Acidosis von solcher Höhe in 24—48 Stunden zum Tode. Die längste Dauer dieses Zustandes zwischen Leben und Tod hat Joslin mit 3 Tagen beobachtet. In unserm Falle hielt sich die Ausscheidung 10 Tage auf einer durchschnittlichen Höhe von 109 g. Der enormen Natronzufuhr gelang es, die Acidosis immer noch zu kompensieren, und wahrscheinlich wäre ohne die komplizierende Meningitis das Ende noch länger hinausgezögert worden.

2. Vorkommen von freier Oxybuttersäure im Harn.

Bis vor kurzem nahm man an, daß die Oxybuttersäure nur als Neutralsalz, d. h. mit entsprechenden Mengen von Ammonium oder Natrium in den Harn übertreten könne, und tatsächlich hat sich in den bisherigen Analysen von Magnus-Levy und Joslin kein Grund gegen diese Annahme gefunden[2].)

1) Außer der Milch nur wenig andere Nahrung, Gemüse, 1—2 Eier, etwas Wurst, kein Fleisch.

2) Wo, wie in jenen Fällen, ausreichende Mengen von $NaHCO_3$ aufgenommen werden, kann die Säure ja gebunden werden.

Vor einiger Zeit haben nun Henderson und Spiro[1]), von physikalisch-chemischen Tatsachen und Erwägungen ausgehend, darauf hingewiesen, daß sich im stark sauren Harn Oxybuttersäure auch im freien Zustande vorfinden kann. Ich konnte in meinem Fall zum erstenmal den analytischen Nachweis dafür erbringen. Die Äquivalente der Säuren und Basen wurden in dem (nach aliquoten Teilen gemischten) Urin der ganzen 10 tägigen Reihe bestimmt. Aus verschiedenen Gründen, die ich in meiner Dissertation im einzelnen angegeben habe, ist die Summe der Basenäquivalente dabei zu hoch ausgefallen, die Summe der Säuren zu niedrig bestimmt. Trotzdem ergibt sich für die ganze Reihe ein Überschuß von 156 g Oxybuttersäure, für den einzelnen Tag ein solcher von rund 16 g, der keine Bindung durch alkalische Valenzen findet. Die Säure ist also in freiem Zustande im Urin vorhanden gewesen.

Säuren und Basen im Urin v. 29./30. XI.—8./9. XII. (10 Tage.)

	Säuren				Basen			Summe der Äquivalente				
	Oxybuttersäure + Acetessig	SO_3	P_2O_5	Cl	Na	K	$N(NH_3)$	der Basen	der anorgan. Säuren	der organischen Säuren	aller Säuren	Überschuß der Säuren
	1089	31,73	24,51	167,9	242,9	30,6	49,0					
entspr. einem Äquivalent Na (= 23)	240,8	18,23	7,94	108,9	242,9	18,0	80,44	341,34	135,07	240,8	375,9	34,6 entspr. 156 Oxybuttersäure

Obige Rechnung ist für 10 Tage aufgestellt. Die Tageswerte ergeben sich durch Verschiebung des Kommas um eine Stelle nach links.

Ich habe ferner in ähnlicher Weise wie Magnus-Levy die Abstammung der Acetonkörper aus Eiweiß und Fett in quantitativer Weise durchzurechnen versucht: Der tägliche Umsatz konnte auf 146 g Eiweiß und 220 g Fett geschätzt werden, die nach Abzug des Zuckers und der Acetonkörper im Harn und in der Atemluft etwa 1800 Nettokalorien lieferten.

Unter der Annahme, daß 100 g Eiweiß 30 g β-Oxybuttersäure und 100 g Fett 36,3 g β-Oxybuttersäure liefern, würden aus obigen Eiweiß- und Fettmengen:

---

1) Hendersen und Spiro, »Zur Kenntnis des Ionengleichgewichts im Organismus«. Erster Teil: Über Basen- und Säuregleichgewicht im Harn. Biochem. Zeitschr. 15, S. 105.

146 E×0,30	=	rund	44
220 F×0,392	=	»	80
Zusammen	=	rund	124 g β-Oxybuttersäure

Wirklich ausgeschieden wurden etwa 119 g.

Der obigen Rechnung, wonach 100 g Fett 36,2 g Oxybuttersäure liefern können, liegt die Annahme zugrunde, daß aus je einem Molekül der hohen Fettsäuren nur je ein Molekül Oxybuttersäure entsteht, d. h. daß die hohen Fettsäuren durch sukzessiven oxydativen Abbau je ein Molekül Oxybuttersäure liefern. Diese Annahme trägt den Verhältnissen meines Falles genügend Rechnung. Er zwingt nicht zu der Annahme eines synthetischen Aufbaues der Oxybuttersäure oder Acetessigsäure aus zwei Ketten mit je zwei Kohlenstoffatomen. Immerhin kann die Möglichkeit eines derartigen Vorganges durch unseren Fall nicht widerlegt werden.

Wenn von 124 g im höchsten Falle gebildeten Säuren 119 g ausgeschieden werden, so bedeutet das eine (so gut wie) totale Hemmung der Oxydation und Spaltung dieser Körper, wie sie auch Magnus-Levy in seinem Falle beobachtet hat. Ein solcher Vorgang einer totalen Oxydationshemmung scheint mehrfach vorzukommen; erstens im normalen Haushalte des Kaninchens und Hundes, wo das Allantoin nicht angegriffen wird, wo es also das obligate Endprodukt im Abbau der Purinkörper ist; zweitens bei der Alkaptonurie, wo anscheinend der ganze aromatische Komplex des Eiweißes als Homogentisinsäure im Harn erscheint, dieses also unangreifbar ist, und drittens im Diabetes, wo von manchen Autoren, wenigstens in gewissen Stadien extremster Fälle eine vollständige Unzerstörbarkeit des Zuckers angenommen wird.

3. Toxogener Eiweißzerfall.

In der zweiten hohen Säureperiode verlor der Patient große Mengen Stickstoff, 8,5 g an einem Tage:

N in der Einfuhr	148 g	
N im Urin 214,8 } N im Kot 9,0 }	223,8 g	in neun Tagen
Verlust	75,8 g	
	8,5 g	in einem Tage.

Eine so starke Eiweißabgabe ist für das Koma keinesfalls obligat und fehlte in den Fällen von Magnus-Levy vollständig. Ich glaube sie auf drei Urachen zurückführen zu müssen: auf die Infektion, auf die Unterernährung und auf einen besonderen toxischen Faktor

1. Es bestand Meningitis mit geringem Fieber. Die neuerdings öfter angezweifelte Lehre von einem toxischen Eiweißzerfall im Fieber besteht auch heute noch sicher zu Recht[1]) und hat wohl auch hier an dem Eiweißverlust einen mäßigen Anteil.

2. Die niedrige Kraftzufuhr; die Bruttokalorienzufuhr, mit etwa 1900 Kalorien scheinbar nicht zu sehr unter dem Bedarf, sinkt durch die abnorm hohen Verluste an Zucker und Azeton auf 500—600 Nettokalorien. Um das Manko von 1200 Kalorien zu decken, muß der Organismus außer Fett auch Eiweiß hergeben.

Aber ein Stickstoffverlust von 8 $^1/_2$ g ist für einen stark abgemagerten Patienten, der mit seinem Eiweißvorrat recht sparsam umgeht, zu hoch. Der Stickstoffverlust chronisch unterernährter, stark abgemagerter Patienten[2]) beträgt nach v. Noordens[3]) Zusammenstellung in den ersten ein bis anderthalb Wochen vollständigen Hungers 3—4—5 bis höchstens 6 g Stickstoff, in unserem Falle wesentlich mehr, obgleich noch 600 nutzbare Kalorien zur Verfügung standen und die Zufuhr 16 g betrug. Somit muß ich für meinen Fall außer dem Fieber und der Unterernährung noch eine weitere toxische Schädlichkeit annehmen, die aber in anderen Fällen fehlt. Auch in der ersten Säureperiode betrug der Stickstoffverlust bis 8 g täglich, obwohl das Kalorendefizit hier nur gering war (ein kleiner offener Abszeß am Arm spielt wohl keine Rolle).

N-Bilanz vom 16./17. IX.—23./24. IX.

Datum	Netto-kalor.	N-Einfuhr (etwa)	N-Ausfuhr		N-Bilanz	Kost
			Urin	Kot		
16./17. (12 Std.)		4,0	8,8	etwa 1,0	— 5,8	Gemüse mit Milch
17./18.	1100	14,0	24,1	» »	— 11,1	» » »
18./19.	1400	17,0	23,9	» »	— 7,9	» » »
19./20.	1600	14,0	?	» »	?	» » »
20./21.	1500	8,0	20,7	» »	— 13,7	Gemüse mit Eiern
21./22.	1700	7,0	14,0	» »	— 8,0	» » »
22./23.	2500	18,0	21,5	» »	— 4,5	Hafer mit 80 g Glidin
23./24.	2500	18,0	21,0	» »	— 4,5	» » » » »

1) So u. a. Friedrich Müller, Kongreß für innere Medizin 1913.

2) Nur diese dürfen zum Vergleich herangezogen werden und nicht etwa gesunde robuste Personen von 60—70 kg Gewicht, die größere Mengen von Eiweiß abzugeben haben und abgeben.

3) Handb. d. Pathologie des Stoffwechsels. 1907, Bd. I, S. 491.

Das Vorhandensein eines toxischen Einflusses zeigte sich auch darin, daß das N-Gleichgewicht trotz überschüssiger Zufuhr von verwertbaren Kalorien bei reichlichen Eiweißgaben erst nach weiteren 8—10 Tagen erreicht wurde.

In meinem Falle ist statt der früher üblichen intravenösen Injektionen von Lösungen, die nur Soda oder eine Mischung von Soda und Mononatriumkarbonat enthielten, eine reine Lösung von Mononatriumkarbonat zur intravenösen oder zur subkutanen Injektion verwandt worden. Die Begründung und Schilderung dieser Technik findet sich in meiner Doktorarbeit und in dem Vortrage von Magnus-Levy[1]. Ein experimenteller Beitrag zu dieser Frage findet sich in der hier folgenden Arbeit.

1) Magnus-Levy, »Therapeut. Monatshefte«, Dezember 1913, S. 838.

XIII.

Aus der zweiten inneren Abteilung und dem chemisch-physiologischen Laboratorium des Krankenhauses am Friedrichshain, Berlin.

Experimentelles über Alkalitherapie.

Von

Dr. Ludwig Czapski.

Einleitung.

In meiner Dissertation vom Oktober 1913[1]) berichtete ich über eine neue Modifikation der subkutanen und intravenösen Alkalizufuhr, wie sie seit etwa $1^1/_2$ Jahren auf der Abteilung von Professor Magnus-Levy im Coma diabeticum angewandt wird; in dieser Arbeit findet sich eine genaue Darstellung der praktischen Erfahrungen und der theoretischen Erwägungen, die zu dieser neuen Therapie geführt haben.

Die früheren Infusionen hatten in der gebrauchsfertigen, sterilisierten Lösung entweder ausschließlich oder (neben wenigem Bikarbonat) überwiegend Soda enthalten. Die Modifikation besteht in einem Ersatz der Soda durch Natriumbikarbonat.

Zum besseren Verständnis setze ich eine Übersicht der Synonyma dieser Salze und der Reaktionen ihrer Lösungen hierher.

Synonyma und Reaktion der Natriumkarbonate.

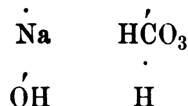
$NaHCO_3$	Na_2CO_3
Natriumbikarbonat	Natriumkarbonat
Doppeltkohlensaures Natron	Einfachkohlensaures Natron
Mononatriumkarbonat	Dinatriumkarbonat
Einbasisches Natriumkarbonat	Zweibasisches Natriumkarbonat
Bullrichs Salz	Soda

---

1) Beitrag zur Kenntnis und Behandlung des Coma diabetic. Berlin 1913.

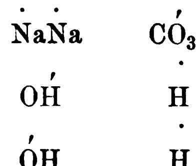
Reaktion der wässerigen Lösungen.

In wässeriger Lösung wenig hydrolytisch gespalten, reagiert schwach alkalisch infolge der geringen Anzahl freier OH-Ionen. Die Ionen der Lösung sind:



Die Lösung bläut Lackmus, auf Phenolphthalein wirkt sie nicht. (Lösung bleibt farblos.)

In wässeriger Lösung stark hydrolytisch gespalten, reagiert stark alkalisch infolge der großen Anzahl freier OH-Ionen. Die Ionen der Lösung sind:



Die Lösung bläut Lackmus stark, rötet Phenolphthalein.

Mol.-Gewichte.

1 Mol $NaHCO_3$ (+ 0 aqu.) = 84

1 Mol Na_2CO_3 (+ 10 aqu.) = 286
1 Äquivalent 10 » = 143

1 g $NaHCO_3$ entspricht im Na-Gehalt, der für die Neutralisation maßgebend ist, rd. 1,7 g Na_2CO_3 (+ 10 aqu.).

1 g Na_2CO_3 (+ 10 aqu.) entspricht im Na-Gehalt 0,587 g $NaHCO_3$.

Am empfehlenswertesten sind für den Gebrauch die Bezeichnungen Mononatriumkarbonat und Dinatriumkarbonat.

Bezüglich der Technik der Herstellung der Lösung verweise ich auf meine Dissertation und auf die letzte Arbeit von Professor Magnus-Levy[1]).

Die früher bei der subkutanen Alkaliinfusion fast regelmäßig auftretenden Nekrosen fehlen bei der Injektion der Lösungen, die nur Mononatriumkarbonat enthalten, stets. Auch bei der intravenösen Infusion fallen gewisse, früher beobachtete Schwierigkeiten beim Einlauf der neuen Lösung fort.

Die hier folgenden Untersuchungen sollten die experimentelle Erklärung für das verschiedene Verhalten des menschlichen Gewebes gegenüber $NaHCO_3$- und Na_2CO_3-Lösungen geben und folgende Fragen beantworten:

1. Verhält sich der tierische Organismus subkutanen Injektionen von $NaHCO_3$- und Na_2CO_3-Lösungen gegenüber wie der menschliche?
2. Besteht auch eine Verschiedenheit der Reaktion bei intravenöser Zufuhr?

---

1) Magnus-Levy, »Über subkut. Infusionen von Mononatriumkarbonat«. Therapeut. Monatshefte, 27. Jahrg., Dezember 1913.

Übersicht über frühere Versuche.

Bei der Wirkung eines Salzes auf die lebende Substanz haben wir zweierlei zu unterscheiden: die allgemeine Salzwirkung und die besondere spezifische Wirkung (Schmiedeberg 1888).

Bei den vergleichenden Studien der verschiedenen Salze am höheren Tiere wurde in erster Reihe die Diurese studiert und als Kriterium angesehen.

Ausgehend von den Untersuchungen de Vries' über Plasmolyse pflanzlicher Zellen und Hamburgers über die Auflösung von roten Blutkörperchen in Salzlösungen fand v. Limbeck[1]), daß die diuretische Wirkung bei intravenöser Infusion verschiedener Salze die gleiche ist, wofern sie dem Blut isotonisch sind. Bei hypertonischen Lösungen sah er dagegen Unterschiede; eine 5%ige Mononatriumkarbonatlösung hatte etwa denselben diuretischen Effekt wie eine gleichprozentige Kochsalzlösung, obwohl ihr osmotischer Druck geringer ist.

Münzer[2]) untersuchte 10%ige Lösungen verschiedener Salze (NaCl, $NaNO_3$, JNa, $NaHCO_3$ usw.) auf ihre diuretische und bluteindickende Wirkung. Hierbei fiel ihm auf, daß eine 10%ige $NaHCO_3$-Lösung bei intravenöser Infusion schon frühzeitig Krämpfe macht. Die tödliche Dosis betrug pro Kilogramm 2,23 g.

Zum Vergleich der Dosis letalis verschiedener Salze stellte er die am Schluß jeden Versuchs im Körper zurückgebliebene Salzmenge (zugeführtes Salz minus ausgeführtem) fest.

In voller Bedeutung für die Diurese sowie die gesamte Salzwirkung wurden die osmotischen Vorgänge erst von Magnus[3]) gewürdigt, der sie in seinen Arbeiten in den Vordergrund rückte. Zum »Vergleich der diuretischen Wirksamkeit isotonischer Salzlösungen« verwandte er eine 4,9%ige NaCl- und eine 7,85%ige Na_2SO_4-Lösung[4]).

Aus den Versuchen von Magnus ging klar hervor, daß der gleiche osmotische Druck von NaCl- und Na_2SO_4-Lösungen nicht der einzige bei der Diurese wirkende Faktor ist. Vielmehr erwies

---

1) v. Limbeck, »Zur Lehre von der Wirkung der Salze«. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 25, S. 69.

2) E. Münzer, dasselbe. Ebenda 41, S. 74.

3) Wie v. Limbeck und Münzer ließ er die Versuchstiere 2 Tage hungern und verabreichte ihnen dann gleiche Kost mit gleichem Wassergehalt, um so einen möglichst gleichen Wassergehalt pro Kilogramm Tier zu erzeugen.

4) Magnus, »Über Diurese«. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 44, S. 396.

sich Glaubersalz stärker harnfähig und wassertreibend als Kochsalz. Hierbei konnten rein physikalische Verschiedenheiten in der Wirkung ausgeschlossen werden (wie Blutverdünnung, Kreislaufverhältnisse, Kapillardruck); vielmehr mußte Magnus die Verschiedenartigkeit der NaCl- und Na_2SO_4-Wirkung auf verschiedenartige elektive Beeinflussung der Nierenelemente beziehen[1]).

Die Kreislaufwirkungen der Alkalien sind wenig erforscht; die viel aktuellere Frage ihrer entgiftenden Wirkung gegenüber Säuren drängte jenes Problem in den Hintergrund (Coma diabetic. und Urämie).

Rusch[2]) konnte ein nach Langendorff durchspültes Katzenherz, das mit einfacher 0,8%iger Kochsalzlösung bis zum Stillstand erschöpft war, durch Zusatz von 0,01%iger $NaHCO_3$-Lösung wieder beleben, was ihm durch eine Na_2CO_3-Lösung gleicher Konzentration nicht gelang.

Bei geringer Konzentration (0,015—0,02%) konnte Groß[3]) in Durchspülungsversuchen am isolierten, nicht erschöpften Säugetierherzen zwischen beiden Salzen keine Differenz erkennen. Bei etwas höherer Konzentration (0,03%) beobachtete er deutliche Unterschiede: »Bei Na_2CO_3 erfolgt zunächst eine Zunahme der Ausschläge; im weiteren Verlauf folgt dieser Verstärkung eine Störung der Herztätigkeit, Ausfallen einzelner Ventrikelschläge und schließlich Abnahme der Ausschläge; die betreffende Lösung wirkt also nach längerer Anwendung schädlich.« $NaHCO_3$ hatte in entsprechender Konzentration diese schädigende Wirkung nicht. Bei hohen Konzentrationen endlich wirkten beide Salze schädigend.

Wir sehen also bei Rusch und Groß eine deutliche Differenz schon bei einer minimalen Konzentration: bei beiden ist das $NaHCO_3$ viel günstiger als Na_2CO_3.

Von Bedeutung ist schließlich eine Arbeit von van Westenrijk und Friedenthal[4]). Sie haben freilich nicht das einfache und das

1) Auf die individuellen Schwankungen der Urinmenge bei Diureseversuchen wies neuerdings Douglas-Cow hin. Seine einzelnen Hunde reagierten auf Wasserzufuhr ganz verschieden, was er auf einen verschiedenen Wassergehalt ihrer Gewebe bezieht. »Einige Studien über Diurese«. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 69, S. 393).

2) Rusch, »Experimentelle Studien über die Ernährung des isolierten Säugetierherzens«. Pflügers Archiv Bd. 73, S. 535.

3) Groß, »Die Bedeutung der Salze der Ringerschen Lösung für das isolierte Säugetierherz«. Pflügers Archiv Bd. 99, S. 264.

4) van Westenrijk und Friedenthal, »Über Veränderungen der Blutreaktion bei intravenöser Einführung von Säure und Alkali«. Zeitschr. f. exper. Pathol. und Therapie Bd. 5, S. 764.

doppeltkohlensaure Salz verglichen, sondern nur das alkalische Karbonat (im Vergleich zu Säuren gleicher Stärke) untersucht[1]). Bei Injektionen einer 6,9 % igen Na_2CO_3-Lösung in die Blutbahn von Kaninchen fanden sie die Dosis letalis pro Kilogramm Tier bei maximal 1,6 g Na_2CO_3; die Einlaufgeschwindigkeit pro Kilogramm und Minute betrug in allen Fällen 0,25 ccm. Es entspricht dies einer Zufuhr von 1,7 mg Na pro Kilogramm und Minute. Als Beispiel zitiere ich aus dem Versuchsprotokoll S. 768: »Die Herztätigkeit vor der Injektion war regelmäßig, die Pulsschläge klein. Nach Einführung von im ganzen 35 ccm der Lösung wurde das Kaninchen unruhig. Reichlich Urin wurde spontan entleert. Der Puls, welcher schon nach Einführung von etwa 29 ccm der Lösung eine bedeutende Vergrößerung gezeigt hatte, wurde außerordentlich kräftig. Im ganzen war die Kurve unregelmäßig und zeigte Arhythmie. Schon nach 39,6 ccm im ganzen trat der Tod ein.«

Die beobachteten »erheblichen Verstärkungen des Pulses« deuten van Westenrijk und Friedenthal als Vaguswirkung und sehen in dieser, übrigens ebenso auch bei ihren Säureversuchen auftretenden Erscheinung das für die Vermehrung wie für die Verminderung der H-Ionen gleich charakteristische Symptom.

Eigene Versuche.

Zunächst wurde zu subkutanen wie intravenösen Infusionen eine 4 %ige $NaHCO_3$-Lösung verwandt (dieselbe Lösung, die auf der Krankenabteilung bisher benutzt wurde) und eine ihr im Natriumgehalt gleiche Na_2CO_3-Lösung mit 2,5 % wasserfreiem Na_2CO_3.

$$NaHCO_3 = 84,$$
$$\mathbf{{}^1/_2\, Na_2CO_3 = 53},$$

$$4\ \%\ NaHCO_3 = 40 : 84 = 0{,}476 \text{ Normal},$$
$$2{,}5\ \%\ Na_2CO_3 = 25 : 53 = 0{,}472 \quad \text{»}$$

Eine 4 %ige Lösung von $NaHCO_3$ wird nach Zusatz einiger Tropfen Phenolphthalein durch längeres Kochen in eine Lösung von 2,5 % Na_2CO_3 verwandelt. Die eine Hälfte wird als solche verwandt, die andere durch Einleiten von CO_2 bis zum Verschwinden der Rotfärbung in eine 4 %ige $NaHCO_3$-Lösung zurückverwandelt. Diese beiden Lösungen sind bei gleichem Na-Gehalt physikalisch und chemisch verschieden: die Na_2CO_3-Lösung enthält als zweiwertiges Salz bei gleicher Normalität nur halb so viel Moleküle wie die $NaHCO_3$-Lösung im Liter:

die $NaHCO_3$-Lösung enthält 40 : 84 = 0,572 Gramm-Moleküle (Lösung I),
» Na_2CO_3- » » 25 : 106 = 0,236 » » » II).

1) Das Na_2CO_3 ist dort ebenso wie in meinen Versuchen wasserfrei berechnet

Bei gleicher Dissoziation wäre also Δ für Lösung II halb so groß wie für Lösung I. Da aber Lösung II stärker dissoziiert ist, die osmotische Konzentration (Hamburger), die Anzahl Moleküle plus Ionen, anscheinend größer ist, ist Δ für Lösung II nicht $= \frac{\Delta}{2}$ von Lösung I, sondern größer[1]).

$$\text{Lösung I } (4\,\%\ NaHCO_3)\ \Delta = 1{,}64,$$
$$\text{» II } (2{,}5\,\%\ Na_2CO_3)\ \Delta = 1{,}18.$$

Trotz doppelter molarer Konzentration (Ostwald) ist die Gefrierpunktserniedrigung der $NaHCO_3$-Lösung nur $1{,}64 : 1{,}18 = 1{,}4$mal so groß als die der Na_2CO_3-Lösung. Mit anderen Worten: Na_2CO_3 ist viel stärker ionisiert als $NaHCO_3$. Außerdem ist es, wie aus Zusammenstellung S. 2 hervorgeht, viel stärker hydrolytisch gespalten, d. h. es enthält viel mehr OH-Ionen[2]). — Um unter gleichen physikalischen Bedingungen zu arbeiten, benutzte ich außerdem in weiteren Versuchen eine Na_2CO_3-Lösung, deren osmotischer Druck ungefähr dem unserer Lösung I entsprach. Es war dies

$$\text{Lösung III } (Na_2CO_3) = 3{,}56\,\%;\ \Delta = 1{,}80;$$
$$\text{Normalität } 3{,}56 : 5{,}3 = 0{,}67\ \text{N}.$$

Schließlich wandte ich noch zur Beantwortung der Frage, inwieweit die Wirkungen auf den Organismus eine bloße Salz- oder eine spezifische seien, eine NaCl-Lösung an; ihr osmotischer Druck entsprach ungefähr dem unserer Lösung I.

$$\text{Lösung IV } (NaCl) = 2{,}6\,\%;\ \Delta = 1{,}64;$$
$$\text{Normalität } 2{,}6 : 5{,}846 = 0{,}44.\ \text{N}.$$

Lösung	Gehalt in %	Δ	Normalität
I	4% $NaHCO_3$	1,64	0,48
II	2,5% Na_2CO_3	1,14	0,48
III	3,56% Na_2CO_3	1,80	0,67
IV	2,6% NaCl	1,60	0,44

Tierversuche.

1. Versuche mit subkutaner Injektion.

Als Versuchstiere wurden Ratten von 115—235 g Gewicht benutzt. Die Lösungen wurden bei Zimmertemperatur[3]) in die Bauch- oder Rückenhaut injiziert.

1) Für alle Werte am Beckmannschen Kyroskop abgelesen!

2) Bei der folgenden Betrachtung lassen wir das physikalische Verhalten der in Lösung I absorbierten CO_2 außer acht. Ihre geringe Menge sowie ihre geringe Dissoziation spielt beim osmotischen Druck eine sehr geringe Rolle; allerdings steigt ihre Dissoziation mit sinkender Menge (siehe hierzu Abeggs Handbuch d. anorg. Chemie 1908, Bd. 2, Abt. 1, S. 301).

3) Sämtliche Lösungen der folgenden Versuche hatten Zimmertemperatur. Eine leichte Erwärmung unterließ ich deshalb, weil hierbei in der $NaHCO_3$-Lösung schon eine Umsetzung des Salzes stattfinden konnte; die anderen Lösungen wurden nicht erwärmt, weil sie unter denselben Bedingungen wie die $NaHCO_3$-Lösung beigebracht werden mußten.

Die erste Untersuchungsreihe galt dem Studium der lokalen Veränderungen beider Lösungen auf das Unterhautzellgewebe.

Die 4%ige **$NaHCO_3$**-Lösung (Lösung I) machte in Dosen von 6,5 ccm pro 100 g außer vorübergehendem Juckreiz (Quaddel) keine Störungen, weder lokaler noch allgemeiner Natur. Alle Tiere blieben am Leben. Eine geringe Beimengung von Na_2CO_3 (leichte Rosafärbung der leicht erwärmten Lösung) änderte hieran nichts. Die Versuche konnten wiederholt am gleichen Tier in Abständen von 24 Stunden ausgeführt werden.

Die 2,5%ige **Na_2CO_3**-Lösung (Lösung II) erzeugte in Dosen von 7,3 ccm pro 100 g an der Injektionsstelle zunächst Haarausfall und dann schwere Nekrosen. Diese waren bereits 10—24 Stunden nach der Injektion voll entwickelt, wenn die Tiere nicht vorher starben. Bei den überlebenden heilten die Defekte unter Schorfbildung aus.

In einer zweiten Serie wurden die tödlichen Dosen der Lösungen ermittelt. Sie betrugen für die **$NaHCO_3$**-Lösung 16 ccm pro 100 g. Die Tiere starben 3—12 Stunden nach der Injektion. Der Sektionsbefund war an der Injektionsstelle und an den inneren Organen minimal.

Na_2CO_3-Lösungen töteten in Dosen von nur 7,8 ccm pro 100 g. Im Anschluß an die Injektionen wurden die Tiere matt und kauerten regungslos in einem Winkel des Käfigs; sie starben 1—30 Stunden nach der Einspritzung. Krämpfe wurden niemals bemerkt. Die Sektion, bei der mir Herr Dr. Budde von der pathologischen Abteilung freundlichst half, zeigte ausnahmslos schwere Veränderungen der Injektionsstelle und der inneren Organe, bestehend in Blutungen der serösen Häute und parenchymatösen Organe. Als Beispiel füge ich folgendes Protokoll hier ein:

Ratte 6. Gewicht 170 g.

Datum	Injektionsflüssigkeit	ccm
19. IX.	Na_2CO_3 2,5%	10
22. IX.	Na_2CO_3 2,5%	15

† 1 Stunde nach der letzten Injektion.

Sektion: Nekrose und blutiger Schorf an der Injektionsstelle, gut 5 Pfennigstückgroß, unregelmäßig. Frische Blutung in den Bauchmuskeln; blutige Flüssigkeit im Abdomen und beiden Pleuraräumen. Blutige Tinktion des Netzes und einzelner Partien des Mesenteriums. Kleine Blutungen auf der Serosa der Leber-Ober- und -Unterseite. Lungen hyperämisch, kleinste subpleurale Blutungen. Hyperämie der Nieren.

Mikroskopischer Befund: Sehr starke Hyperämie der Leber, insbesondere der Kapillaren mit diapedetischem Austritt von Erythrocyten: Form der Erythrocyten nicht verändert. An der Lunge der gleiche Befund.

Tödliche Dosen.

Versuchs-Nr.	Gewicht in g	Na_2CO_3 2,5%ig im ganzen ccm	pro 100 g ccm
1	170	10	6
2	115	15	13
3	125	5	4
5	205	15	7
6	170	15	9
		Im Durchschnitt:	7,8

Versuchs-Nr.	Gewicht in g	$NaHCO_3$ 4%ig im ganzen ccm	pro 100 g ccm
7	235	30	13
8	215	25	11
9	125	25	20
10	130	25	20
		Im Durchschnitt:	16

Versuchs-Nr.	Gewicht in g	NaCl 2,6%ig im ganzen ccm	pro 100 g ccm
11	145	25	17
12	180	30	17
		Im Durchschnitt:	17

Für die NaCl-Lösung lag die tödliche Dosis bei 17 ccm pro 100 g Gewicht. Lokale und allgemeine Schädigungen der Gewebe waren hier ebensowenig zu sehen wie bei der ihr isosmotischen $NaHCO_3$-Lösung. — Nach diesen Versuchen ist es kein Zweifel, daß die Hautnekrosen und die schweren Veränderungen der inneren Organe nach Na_2CO_3-Infusionen ausschließlich auf dem OH-Gehalt dieser Lösungen beruhen. In genügend großen Mengen wirken auch NaCl- und Na_2CO_3-Lösungen tödlich (allgemeine Salz- oder spezifische Natriumwirkung?); aber beim Na_2CO_3 genügt die halbe Menge zur Herbeiführung des Todes, obwohl die primäre osmotische Wirkung der benutzten Lösung II kleiner ist als die der $NaHCO_3$-Lösung.

Etwas anders sind die Versuche am Kaninchen ausgefallen. Zwar zeigte sich die lokal nekrotisierende Wirkung des Na_2CO_3 in der Subcutis ebenso stark wie bei den Ratten, aber die Veränderungen in den inneren Organen fehlten hier fast völlig. Diese sind es offenbar, die bei Ratten den Tod schon in kleineren Dosen herbeiführen; beim Kaninchen fehlen sie, und daher ist auch die tödliche Dosis des Na_2CO_3 hier nicht kleiner, sondern annähernd ebenso groß wie die des $NaHCO_3$.

Versuche mit intravenösen Injektionen.

Methodik.

Versuchstiere waren Kaninchen. Die jeweils austitrierten Lösungen[1]) wurden aus einer Bürette in die freigelegte Vena jugularis gelassen, der Einlauf durch eine Klemmschraube reguliert.

van Westenrijk und Friedenthal ließen in ihren Versuchen (a. a. O.) 0,25 ccm ihrer 1,3 N-Lösung pro Kilogramm und Minute einlaufen. Ich wandte, um unter möglichst gleichen Bedingungen zu arbeiten, dieselbe Menge Na pro Kilogramm und Minute an, allerdings in Lösungen anderer Konzentration. Untersucht wurde die Wirkung auf Herz- und Gefäßsystem und Atmung; meist wurde auch die Diurese und die Rektaltemperatur kontrolliert.

Der Puls wurde durch eine in die Carotis eingeführte Kanüle auf ein elastisches Manometer übertragen, die Respiration durch ein in die Trachea eingeführtes T-Rohr auf einen Mareyschen Tambour. In den Schreibpausen atmeten die Tiere aus freier Luft, während der Atemschreibung aus einer vorgelegten 5 l-Flasche. Elektrische Zeitmarkierung.

Der Urin wurde durch einen in die Blase geführten Dauerkatheter im Meßzylinder aufgefangen, die nach Injektion von je 50 ccm entleerten Harnmengen auf der Kurve vermerkt. In dem während der Versuche entleerten Urin wurde die Asche quantitativ bestimmt, in ihr das Alkali titrimetrisch nach Zusatz überschüssiger $\frac{n}{10}$ H_2SO_4 und Phenolphthalein, Erhitzen, Abkühlen und Zurücktitrieren mit $\frac{n}{10}$ NaOH bestimmt; in den NaCl-Versuchen wurde das Cl ebenfalls titrimetrisch bestimmt.

Ich bespreche nacheinander:

1. die Wirkung auf den Kreislauf und die Atmung;
2. die Dosis letalis;
3. die Ausscheidung der Salze und ihre Wirkung auf die Diurese sowie die beim Tode im Körper verbliebene Salzmenge.

1) Kleine Abweichuugen im Titer wurden zwar bei der Berechnung berücksichtigt, dagegen nicht bei der Einreihung der Versuche in die betreffenden Gruppen.

1. Wirkung auf den Kreislauf und die Atmung.

Bei den intravenösen Infusionen sind wesentliche qualitative Unterschiede zwischen der Wirkung des Mono- und Dinatriumkarbonats nicht beobachtet worden; die Differenzen sind nur quantitativ und nicht sehr groß. Ich gebe zunächst zwei Beobachtungen in Form von Protokollen wieder.

a) Versuche mit 4%iger $NaHCO_3$-Lösung $\Delta = 1{,}64$.

Versuch 10. 2. X. 13.

Kaninchen, weiblich, 2400 g, 4,3%ige $NaHCO_3$-Lösung (Lösung I). Einlaufsgeschwindigkeit pro Kilogramm und Minute $0{,}25 \times 2{,}5 \times 2{,}4 = 1{,}5$ ccm pro Minute.

Minuten	Eingelaufene Flüssigkeit	
0—66	0—100	Keine wesentliche Reaktion.
66	100	Systolischer Druck unverändert; Pulsamplitude größer; diastolischer Druck sinkt.
130	190	Langsames Sinken des systolischen Druckes. Bis hierher Pulsfrequenz und Atmung unverändert.
231	347	Weiteres Sinken des Blutdruckes. Puls unregelmäßig; verlangsamt.
234	351	Puls wieder von normaler Frequenz und Regelmäßigkeit.
243	364	Starkes Sinken des Blutdruckes. Atmung unregelmäßig, große exspirat. Pausen. Gestorben an Herz- und Gefäßlähmung. Keine Krämpfe.

Versuch 11. 6. X. 13.

Kaninchen, weiblich, 2400 g, 4,17%ige $NaHCO_3$-Lösung (Lösung I). Einlaufsgeschwindigkeit pro Kilogramm und Minute $0{,}25 \times 26 \times 2{,}4 = 1{,}5$ ccm pro Minute.

Minuten	Eingelaufene Flüssigkeit	
0—66	0—100	Keine wesentliche Reaktion.
66	100	Verlängerung der exspirat. Atempausen, Atmung aber regelmäßig. Gering ansteigender systolischer Blutdruck.
166	250	Große exspirat. Atempausen, Blutdruck normal.
170	255	Nur 15 Atemzüge in der Minute (zu Anfang des Versuchs 60!). Leichtes Sinken des systolischen, starkes Sinken des diastolischen Blutdruckes.
207	310	Atmung unregelmäßig, nur noch wenige Atemzüge. Blutdruck sinkt stark, Puls verlangsamt.
214	322	Gestorben an Atemlähmung. Keine Krämpfe.

Die folgende Tabelle orientiert über die Ergebnisse der verschiedenen Versuche.

Tabelle.

	Versuchs-Nr.	Die erste Störung tritt ein nach Minuten	Zuerst wird befallen
I. 4,0/0 $NaHCO_3$-Lösung	9	82	Zirkulation
	10	66	»
$\Delta = -1{,}64^\circ$	11	66	Atmung
II. 2,50/0 Na_2CO_3-Lösung	5	90	Atmung
	6	85	»
$\Delta = -1{,}14^\circ$	7	117	»
III. 3,650/0 Na_2CO_3-Lösung	13	139	Zirkulation
	15	103	»
$\Delta = -1{,}80^\circ$	16	171	»
IV. 2,60/0 NaCl-Lösung	12	136	Atmung
	17	286	Zirkulation
$\Delta = -1{,}64^\circ$	18	376	»

Als erste Schädigung tritt entweder eine solche der Atmung oder der Zirkulation ein; die letztere beruht auf einer Störung der Gefäße, die Spannung läßt nach. Der diastolische Blutdruck sinkt, der systolische Blutdruck wird anscheinend durch Zunahme der Herzkontraktion noch eine zeitlang aufrecht erhalten. Die Herzkraft läßt in allen diesen Versuchen erst ganz zum Schlusse nach. In jedem einzelnen Falle scheint die Schädigung des Systems, dassen Funktionen zuerst eine Störung gezeigt haben, auch schließlich zum Tode geführt zu haben. Bei der Kochsalzlösung treten die ersten Störungen wesentlich später auf als bei den Karbonatlösungen. van Westenrijk und und Friedenthal hatten bei einer 6,9 0/0igen Na_2CO_3-Lösung eine starke Zunahme der Herzkraft mit Pulsverlangsamung beobachtet und sie als Vaguswirkung gedeutet. Diese habe ich nicht gefunden. Es kann das auf der schwächeren Konzentration meiner Lösungen und auf der stärkeren Abkühlung meiner Tiere beruhen. van Westenrijk und Friedenthal hatten körperwarme, ich stubenwarme Lösungen benutzt, die Temperatur war bei einigen meiner Tiere um 4—5° gesunken. Es ist möglich, daß dieser Umstand die Unterschiede in der Wirkung der verschiedenen Salze etwas verwischte.

2. Die Dosis letalis.

Vers.-Nr.	$NaHCO_3$ 4%	Vers.-Nr.	$NaHCO_3$ 2,5%	Vers.-Nr.	Na_2CO_3 3,56%	Vers.-Nr.	NaCl 2,6%
9	5,93 g = 1,63 g Na	5	2,85 g = 1,24 g Na	13	3,22 g = 1,44 g Na	12	5,20 g = 2,03 g Na
10	6,58 g = 1,80 g »	6	3,00 g = 1,30 g »	15	3,11 g = 1,35 g »	17	6,55 g = 2,56 g »
11	5,59 g = 1,53 g »	7	2,60 g = 1,13 g »	16	3,25 g = 1,46 g »	18	7,19 g = 2,77 g »
Durchschn.:	1,63 g Na		1,22 g Na		1,42 g Na		2,45 g Na

Die Dosis letalis ist, auf Natrium berechnet, beim Karbonat[1]) kleiner als beim Bikarbonat, es ist also etwas giftiger. Am ungiftigsten ist das Kochsalz.

3. Die Ausscheidung der Salze.

Tabelle:

a) Es wurden ausgeschieden nach Analysen des Harns in Prozenten der Einfuhr.

Vers.-Nr.	$NaHCO_3$ 4% (L. I)	Vers.-Nr.	Na_2CO_3 3,56% (L. III)	Vers.-Nr.	NaCl 2,6% (L. IV)
10	50,0	13	29,0	18	51,6
9	35,1	16	23,4	17	52,3
11	24,5	15	21,4		

b) Es verblieben im Körper beim Tod der Tiere in Prozenten der Einfuhr (Differenz zwischen Einfuhr und Ausfuhr).

Vers.-Nr.		Vers.-Nr.		Vers.-Nr.	
10	50,0	13	71,0	18	48,4
9	64,9	16	76,6	17	47,7
11	75,5	15	78,6		

c) Es verblieben im Körper beim Tod der Tiere in g pro kg.

Vers.-Nr.		Vers.-Nr.		Vers.-Nr.	
10	3,3 g $NaHCO_3$ = 0,90 Na	13	2,7 g Na_2CO_3 = 1,03 Na	18	3,43 g NaCl = 1,34 Na
9	3,8 g » = 1,06 »	16	2,5 g » = 1,07 »	17	3,13 g » = 1,22 »
11	4,2 g » = 1,14 »	15	2,4 g » = 1,03 »		
Durchschnittlich	**1,03 Na**		**1,24 Na**		**1,28 Na**

1) Stadelmann fand beim Hund das 1½fach kohlensaure Salz (Na_2CO_3 + $NaHCO_3$) in 7,5%iger Lösung (berechnet auf wasserfreies Na_2CO_3) tödlich in einer Dosis von 4,4 g Na_2CO_3 pro Kilogramm = 1,91 g Na. Deutsche medizin. Wochenschr. 1889, Nr. 46, S. 938.

Ich habe nach dem Vorgange Münzers die beim Tode der Tiere im Körper verbliebene Salzmenge berechnet. Dabei gleichen sich die Differenzen zwischen Mono- und Dinatriumkarbonat aus. Kochsalz tötet erst bei größerer Konzentration. (Einfluß der Anionen Cl,HCO_3 und CO_3?)

Die Diurese schwankt innerhalb der einzelnen Gruppen so stark, daß ein sicherer Vergleich nicht möglich ist. Zum Teil mag das von dem ungleichen Wassergehalt der einzelnen Tiere herrühren (Douglas, Cow). Die Diurese setzte meist eine halbe Stunde nach dem Beginn der Infusion ein. Da es sich um hypertonische Lösungen handelte, war die Wasserausfuhr stärker als die Wassereinfuhr.

Es betrug der Wasserverlust (= Urinmenge minus Wasserzufuhr):

Lösung	Versuchs-Nr.	
$NaHCO_3$ 4%	9	125 ccm
»	10	245 »
»	11	3 »
Na_2CO_3 3,56%	17	150 »
»	15	233 »
»	16	168 »
NaCl 2,6%	17	81 »
»	18	35 »

Der Harn wurde, um Kohlensäureabdunstung zu vermeiden, durch einen Katheder unter Öl aufgefangen. In den Dinatriumkarbonatversuchen zeigte der Urin auf Phenolphthaleinzusatz eine starke Rötung, bei den Mononatriumkarbonatlösungen nur eine geringe, die sich natürlich beim Kochen wesentlich verstärkte. Die gleichen Erscheinungen traten aber auch bei der subkutanen Einführung beider Lösungen beim Kaninchen ein. Das heißt, auch hier war das Karbonat zum Teil als solches im Urin ausgeschieden, obgleich man anscheinend bei der langsamen Resorption eine vollständige Absättigung zu Bikarbonat hätte erwarten können.

Dieser Umstand zwingt zu einer Erörterung, wie sich parastomachal eingebrachtes Mono- und Binatriumkarbonat im Organismus verhalten.

Die überall im Organismus gebildete und in den Kapillaren in die Blutbahn eintretende Kohlensäure wird einverleibte Soda in Bikarbonat umzuwandeln suchen. Im subkutanen Gewebe ist die Kohlensäureproduktion viel zu gering, um hier eingespritzte Sodalösung vollständig in Mononatriumkarbonat überzuführen. Ratten starben

1) Durchfälle wurden in keinem Versuch beobachtet.

schon nach subkutaner Infusion von 10 ccm einer 2,5 %igen Na_2CO_3-Lösung; das sind 0,25 g Soda, die 0,106 g Kohlensäure zur Überführung in Bikarbonat verlangen. Die stündliche Kohlensäureproduktion des ganzen Tieres beträgt nur 0,4—0,5 g. So sind die lokalen Nekrosen hier verständlich. Man sollte aber erwarten, daß bei dem langsamen Übertritt aus der Unterhaut in die Blutbahn eine vollständige Überführung in Monokarbonat stattfände, so daß also entfernte Organe nicht geschädigt werden. So ist es auch beim Kaninchen, bei dem immerhin der Harn Phenolphthalein leicht rötet, also Spuren Soda enthält. Wenn im Gegensatz dazu bei Ratten schwerste Veränderungen der meisten inneren Organe auftreten, so muß man annehmen, daß daran nicht das Natriumkarbonat mit den Hydroxylionen schuld ist, sondern sekundäre Giftstoffe, die in dem geschädigten Unterhautzellgewebe entstehen.

Bei der intravenösen Infusion liegen die Bedingungen für die Überführung von Binatrium in Mononatriumkarbonat wesentlich günstiger. Beim Kaninchen flossen pro Kilogramm und Minute 0,7 ccm einer 2,5 %igen Sodalösung ein, das sind 17,5 mg Na_2CO_3, die zur Überführung in 2 $NaHCO_3$ 7 mg CO_2 brauchen. Ein Kaninchen produziert in der Minute pro Kilogramm etwa 15 mg Kohlensäure, ein aufgebundenes Tier, dessen Temperatur sinkt, jedenfalls weniger. Diese Kohlensäureabgabe aus den Geweben in das Blut wird nicht an allen Stellen des Körpers gleich sein; wenn also Soda aus den Kapillaren an Stellen diffundiert, wo die Kohlensäureproduktion nur schwach ist, wird dort eine Schädigung eintreten können, und so werden gewisse Anteile der Soda in die Niere gelangen und dort als solche abgesondert werden müssen.

Etwas schwieriger scheint es zu verstehen, daß nach Mononatriumkarbonatinjektionen kleine Mengen Soda im Harn erscheinen, und daß dieses Salz annähernd ebenso giftig ist wie die stark alkalische Soda. Hier ist zunächst auf die Kohlensäureabdunstung in den Lungen zu rekurrieren. Wenn das normalerweise zu etwa 2 % im Blut enthaltene Mononatriumkarbonat einen Teil seiner Kohlensäure in die Lunge abgibt, so entsteht dabei nicht, wie man früher glaubte, Dinatriumkarbonat



$$2\ NaHCO_3 = Na_2CO_3 + CO_2 + H_2O,$$

sondern das Natrium verbindet sich, wie Zuntz und andere gezeigt haben, zum Teil mit dem Eiweiß. Zwar wird das zuerst einfließende Mononatriumkarbonat (0,7 ccm einer 4 %igen Lösung auf 1 kg Tier,

entsprechend 60—70 ccm Blut) zunächst stark verdünnt, aber bei dem kontinuierlichen weiteren Einfließen steigt allmählich die Konzentration an Dikarbonat im Blut, und das daraus in der Lunge freiwerdende Na_2CO_3 wird schließlich nicht genug Eiweiß im Serum zur Verbindung vorfinden, so daß allmählich auch Soda in der Blutbahn auftreten wird. Und diese wird ebenso wie die direkt infundierte in den Körperkapillaren nicht überall genug Kohlensäure vorfinden und darum zum Teil als solche in den Nieren ausgeschieden werden.

XIV.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.

Über Resorption und Ausscheidung von Strychnin nach parenteraler Einverleibung der Strychninbase beim Meerschweinchen.

Von

Dr. med. **Rudolf Kuenzer.**

Daß Strychnin nach Einnahme von medizinalen Dosen und bei Vergiftungen zum Teil unverändert durch den Harn ausgeschieden wird, kann als feststehend angesehen werden. Hiernach sind die Ansichten älterer Autoren, wie z. B. Cloettas[1]) und Plugges[2]), die bei ihren Versuchen im Harn kein Strychnin oder nur ganz geringe Prozentteile fanden und deshalb eine sehr weitgehende Veränderung des Strychnin im tierischen Körper annahmen, nicht mehr aufrecht zu erhalten. Über die Menge der Ausscheidung, deren Beginn und Dauer gehen die Angaben aber sehr auseinander.

Ogle[3]) fand in 32 kg Harn nur Spuren von Strychnin. Die größte Menge konnten wohl Kobert und Rautenfeld[4]) nachweisen, nämlich in Blut, Harn und Spülflüssigkeit zusammen etwa 50—75 % des einverleibten Quantums.

Der Beginn der Ausscheidung setzt sehr frühzeitig ein; bei Einnahme von medizinalen Dosen nach Draggendorf in einigen Stunden, bei tödlichen Dosen nach Ipsen[5]] in den ersten 5 Minuten. Zu ähnlichen Resultaten kamen Kratter[6]), v. Rautenfeld, Plugge.

Über die Dauer der Ausscheidung wurde folgendes festgestellt: v. Rautenfeld[4]) gelang der Strychninnachweis nach Eingabe von 5 mg

1) Virchows Archiv für patholog. Anatomie u. Physiologie Bd. 35, S. 674.

2) Archiv du Pharmacie 1883, S. 641.

3) Virchows Archiv für patholog. Anatomie u. Physiologie Bd. 35, S. 671.

4) Über die Ausscheidung des Strychnins. Inaug.-Dissert. 1884.

5) Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Med. 3. F., 4, 15, 1882.

6) Kratter, Wiener med. Wochenschr. 1882, Nr. 8, 9, 10.

bis zum 6. Tage, Plugge[1]) sogar 8 Tage lang. Kratter[2]) fand Strychnin nach einmaliger Eingabe von medizinalen Dosen von 7,5 mg während der ersten 24 Stunden im Harn, nach wiederholter Einnahme bis zum Ende des 2. Tages nach der letzten Aufnahme.

v. Rautenfeld[3]) untersuchte außerdem bei vergifteten Katzen das Blut aus den großen Gefäßen und die Leber und fand stets Strychnin. Nach seiner Ansicht ist die Leber das Organ, das Strychnin zurückhält und nur in kleinen Mengen an den Körper abgibt. Kratter[2]) weist diese Auffassung zurück; er glaubt, daß das subkutan oder per os eingenommene Gift rasch wieder völlig eliminiert wurde, ohne daß eine Ablagerung in den Organen stattfände. Sonnenschein und Wilkins[4]) fanden bei einem mit Strychnin vergifteten Manne etwa die Hälfte des Giftes im Magen, während die Untersuchung der übrigen Organe negativ ausfiel.

Die bisherigen Untersuchungen leiden an dem technischen Übelstand, daß die verwandte chemische Methode des Giftnachweises beim Reinigungsverfahren der untersuchten Sekrete und Organe mit großen Verlusten arbeitet, und deshalb die Vergiftung im Experiment mit großen, meist tödlichen Dosen vorgenommen werden mußte. Negative Befunde mit ertragbaren Dosen können deshalb nur von verminderter Beweiskraft sein und positive mit großen tödlichen Dosen möglicherweise nur den Spezialfall der Strychninüberschwemmung darstellen.

Die Kombination einer von Prof. W. Straub geübten Technik der wirkungslosen Strychninapplikation mit der sehr empfindlichen biologischen Methode des Strychninnachweises[5]) ließen präzisere Aufschlüsse über die Schicksale des Strychnins im Tierkörper erwarten. Diese Technik beruht auf der relativen Resistenz der Meerschweinchen gegen Strychnin einerseits und der Schwerlöslichkeit der Strychninbase andererseits.

Die tödliche Minimaldosis des salpetersauren Strychnins bei subkutaner Einverleibung ist (Kobert)

für Kaninchen	0,6	mg	pro	Kilogramm
» Katzen	0,75	»	»	»
» Hunde	0,75	»	»	»
» Fische	1,00	»	»	»

1) Archiv du Pharmacie 1883, S. 641.

2) Kratter, Wiener med. Wochenschrift 1882, Nr. 8, 9, 10.

3) Über die Ausscheidung des Strychnins. Inaug.-Dissert. 1884.

4) Wilkins, The Lancet, Mai 1857.

5) Siehe H. Fühner, Nachweis und Bestimmung von Giften auf biologischem Wege. Berlin-Wien 1911.

Dagegen fand ich für Meerschweinchen, daß die Dosis von 3,7 mg pro Kilogramm erst eine nur kurze Zeit anhaltende Reflexsteigerung veranlaßt, während die Dosis letalis minima weit höher liegt.

Die Wasserlöslichkeit der Strychninbase ist nun so gering, daß man den Tieren 100 mg und mehr als feine Verreibung subkutan applizieren kann, ohne daß die Tiere auch nur eine Andeutung von Strychninwirkung zeigen.

Sollte es sich herausstellen, daß derartige, mit einem Strychnindepot versehene Tiere Strychnin ausscheiden, so wäre durch quantitative Messung oder Schätzung des Strychninumsatzes manches über den Mechanismus der Strychninwirkung zu ermitteln.

Auf Veranlassung von Prof. W. Straub[1]) habe ich eine derartige Untersuchung in Angriff genommen.

Zu diesem Zweck wurde an so vorbereiteten Tieren die Resorption und Ausscheidung des injizierten Giftes durch regelmäßige Untersuchungen des Harns und Kotes studiert, wie auch in einigen Fällen das injizierte Bein, die Leber und in einem Falle der Magen-Darmtraktus auf Strychnin verarbeitet. Zum physiologischen Nachweis wurden Temporarien verwendet, durch Einspritzung der Lösungen in den Brustlymphsack; zum quantitativen chemischen Nachweis diente in einigen Fällen die Kaliumbichromat-Schwefelsäureprobe.

---

1) Bemerkung dazu von W. Straub. Ich habe diese Art der Applikation des Giftes als Vorlesungsversuch ausgearbeitet zur Demonstration der Tatsache, daß Alkaloide als wasserunlösliche Basen unwirksam und als Salze wirksam sind. Zu diesem Zweck bekommt das Meerschweinchen eine frisch bereitete Verreibung von kristallinischem, basischen Strychnin in der Menge von etwa 0,1 g in 1 ccm destilliertem Wasser suspendiert unter die Haut eines Schenkels subkutan injiziert. Nachdem das Tier eine halbe Stunde lang keinerlei Erscheinungen gezeigt hat, bekommt es an dieselbe Stelle eine Injektion von sehr verdünnter Essigsäure und stirbt nach wenigen Minuten unter typischen Strychninsymptomen. Zum Gelingen des Versuches ist es wichtig, die Strychninbase erst kurz vor dem Versuch im Achatmörser mit Wasser fein anzureiben. Nach längerem Stehen würde die wässerige Anreibung tödlich wirken (Hydratbildung?). Ebenso gelingt der Versuch nur am Meerschweinchen und mißlingt z. B. am Kaninchen, was schon a priori für die Resorbierbarkeit der Strychninbase spricht. Auch am Meerschweinchen kommen zuweilen noch nachträglich Wirkungen vor, die dann immer tödlich waren. Welche Umstände eine derartige plötzlich größere Resorption aus dem Depot bedingen, läßt sich nicht angeben, indessen dürften Milieuänderungen im Tierkörper nicht bedeutungslos sein. So konnte ich in einem Falle beobachten, daß ein von Dr. Kuenzer aus dem Versuch entlassenes Tier, das acht Tage vorher das Strychnindepot bekam, zugrunde ging, als es mit Heu gefüttert wurde, und zwar an der akuten Strychninvergiftung.

Der Harn wurde mit Weinsäure angesäuert und folgendermaßen behandelt: Zuerst wurde sein Volumen auf etwa 30 ccm eingedampft, sodann filtriert und einige Male sauer (zur Entfettung) mit Äther ausgeschüttelt, bis der Äther völlig klar und farblos war. Hierauf wurde der Harn mit Natronlauge alkalisch gemacht und neuerdings mit Äther mehrmals ausgeschüttelt. Der nunmehr das Alkaloid enthaltende Ätherextrakt wurde eingedampft und der Rückstand mit schwach salz- oder schwefelsaurem Wasser aufgenommen, filtriert und mit Natriumkarbonat nahezu neutralisiert. Das Endvolumen betrug 3—4 ccm.

Die Beine mit dem noch nicht resorbierten Strychnin, die Leber, Kot und Eingeweide wurden möglichst zerkleinert und zerrieben, sodann mit weinsaurem Alkohol mehrmals etwa 3 Stunden ausgekocht. Der Alkohol wurde nach dem Erkalten abgegossen, abgedampft und der Rückstand in derselben Weise weiter behandelt wie beim Harn.

Es sollte zunächst nur der Nachweis erbracht werden, ob von der Injektionsstelle aus eine Resorption stattfindet und eine Ausscheidung durch Harn und Kot vor sich geht; genaue quantitative Auswertungen waren nicht beabsichtigt. Im ganzen wurden fünf Meerschweinchenversuche gemacht und die Resultate in den folgenden Tabellen zusammengestellt. Ich schicke zunächst eine Tabelle voraus, die die Meßversuche an Fröschen mit dem reinen Strychnin. nitricum enthält.

Injektion von Strychnin. nitr.

Froschgewicht g	Injiziertes Strychnin mg	Reflexsteigerung	Krämpfe	
			Beginn	Dauer
25	0,2	—	nach 2 Minuten	etwa $3^1/_2$ Stdn.
25	0,1	—	» 5 »	(Tod)
22	0,05	nach 10 Minuten	» 30 »	etwa 12 Std.
30	0,03	» 30 »	—	—
25	0,02	» 40 »	—	—
25	0,01	—	—	—

Strychninversuche an Meerschweinchen.

Meerschweinchen Nr. 1, injiziert am 27. II. 0,05 g Strychnin. pur.

Urin vom 2. III.: Endvolumen des Extraktes: 4 ccm.

Froschgewicht g	Injizierte Menge ccm	Reflexsteigerung	Krämpfe		Entspricht Strychnin mg
			Beginn	Dauer	
35	0,5	—	—	—	—
30	1,0	nach 35 Min.	nach 45 Min.	6—7 Std.	etwa 0,04
24	0,5	» 45 »	—	—	» 0,02
25	0,25	—	—	—	—

Resultat: Im Urin also etwa 0,16 mg Strychnin.

Meerschweinchen Nr. 1 am 2. III. getötet.

Beinextrakt, Endvolumen: 3 ccm.

Froschgewicht g	Injiziertes Extrakt ccm	Reflexsteigerung	Krämpfe Beginn	Krämpfe Dauer	Entspricht Strychnin mg
22	0,15	—	—	—	—
25	0,25	nach 10 Min.	nach 50 Min.	Tod	etwa 0,05
30	0,5	» 25 »	» 35 »	7—8 Std.	» 0,05
35	1,0	» 10 »	» 15 »	etwa 9 Std.	» 0,06

Resultat: Im Bein etwa 0,95 mg Strychnin.

Leberextrakt-Endvolumen: 2 ccm Verlust bei der Verarbeitung. Injektion von 1,5 ccm. Keine Reaktion.

Meerschweinchen Nr. 2, injiziert am 2. III. 0,1 g Strychnin. pur.

Urin vom 4. III. Endvolumen: 4 ccm.

Froschgewicht g	Injizierte Menge ccm	Reflexsteigerung	Krämpfe Beginn	Krämpfe Dauer	Entspricht Strychnin mg
25	0,15	—	—	—	—
20	0,25	nach 15 Min.	nach 25 Min.	6—7 Std.	0,04
24	0,5	» 15 »	» 25 »	etwa 9 Std.	0,04
38	1,0	» 35 »	» 45 »	» 12 »	0,05

Resultat: Im Urin etwa 0,45 mg Strychnin.

Meerschweinchen Nr. 2 am 4. III. getötet.

Beinextrakt Endvolumen: $3^1/_2$ ccm. Wird nach dem ersten Versuch noch mit fünf Teilen Wasser und nach dem dritten Versuch mit 25 Teilen Wasser verdünnt.

Froschgewicht g	Injiziertes Extrakt ccm	Reflexsteigerung	Krämpfe Beginn	Krämpfe Dauer	Entspricht Strychnin mg
30	0,5	nach 5 Min.	nach 10 Min.	n. $1^1/_4$ St. Tod	0,08
35	0,5 ($^1/_5$)	» 10 »	» 15 »	—	0,04
20	0,25 ($^1/_5$)	» 15 »	» 30 »	—	0,05
22	0,5 ($^1/_{25}$)	» 20 »	» $1^3/_4$ Std.	8—9 Std.	0,025
25	0,25 ($^1/_{25}$)	» 1 Std.	—	—	—

Im Bein etwa 3,5 mg Strychnin. Leberextrakt-Endvolumen: 3 ccm. Injektion von 1,5 ccm. Keine Reaktion.

Meerschweinchen Nr. 3, injiziert am 5. III. 0,1 g Strychnin.
Urin vom 7. III. Endvolumen: 4 ccm.

Froschgewicht g	Injizierte Menge ccm	Reflexsteigerung	Krämpfe		Entspricht Strychnin mg
			Beginn	Dauer	
26	0,3	angedeutet	—	—	—
27	0,5	nach 50 Min.	—	—	0,03

Resultat: Im Urin 0,24 mg Strychnin.

Kot vom 7. III. und 9. III. zusammen. Endvolumen: 3 ccm.

Froschgewicht g	Injizierte Menge ccm	Reflexsteigerung	Krämpfe		Entspricht Strychnin mg
			Beginn	Dauer	
23	1,0	nach 20 Min.	nach 50 Min.	7 St.	0,04

Resultat: Gesamtmenge: 0,12 mg Strychnin.

Meerschweinchen Nr. 3, in der Nacht vom 10. III. zum 11. III. gestorben.
Beinextrakt. Endvolumen: $3^1/_2$ ccm.

Froschgewicht g	Injiziertes Extrakt ccm	Reflexsteigerung	Krämpfe		Entspricht Strychnin mg
			Beginn	Dauer	
30	1,0	nach 7 Min.	nach 10 Min.	24 Std. Tod	0,08
25	0,3	» 5 »	» 10 »	12 » »	0,08
22	0,1	» 1 Std.	—	—	0,02

Resultat: Gesamtmenge 0,9 mg Strychnin.

Meerschweinchen Nr. 4, injiziert am 11. III. 0,1 g.
Urin am 13. III. Endvolumen: 4 ccm.

Froschgewicht g	Injizierte Menge ccm	Reflexsteigerung	Krämpfe		Entspricht Strychnin mg
			Beginn	Dauer	
34	1,0	nach 1 Std.	—	—	0,03
28	1,5	nach 20 Min.	nach 50 Min.	—	0,04
23	0,5	» 20 »	—	—	0,03

Resultat: Gesamtmenge 0,12 mg Strychnin.

Urin am 16. III. Endvolumen: 3 1/2 ccm.

Frosch-gewicht g	Injizierte Menge ccm	Reflex-steigerung	Krämpfe Beginn	Krämpfe Dauer	Entspricht Strychnin mg
23	1,5	nach 10 Min.	nach 15 Min.	2 Tage Tod	0,06
20	1,0	» 5 »	» 7 »	24 Std.	0,06
28	0,25	» 20 »	—	—	0,03
25	0,15	» 45 »	—	—	0,03

Resultat: Gesamtmenge 0,3 mg Strychnin.

Urin am 18. III. Endvolumen: 3 ccm.

Frosch-gewicht g	Injizierte Menge ccm	Reflex-steigerung	Krämpfe Beginn	Krämpfe Dauer	Entspricht Strychnin mg
27	1,0	nach 50 Min.	—	—	0,02
35	1,5	» 40 »	—	—	0,03
35	0,4	—	—	—	—

Resultat: Gesamtmenge 0,06 mg Strychnin.

Urin vom 20. III. Endvolumen: 3 ccm. Injiziert 3,0. Keine Reaktion.

Meerschweinchen Nr. 4.

Kot vom 16. III. Endvolumen: 3 ccm.

Frosch-gewicht g	Injiziert ccm	Reflex-steigerung	Krämpfe Beginn	Krämpfe Dauer	Entspricht Strychnin mg
28	1,0	nach 30 Min.	nach 50 Min.	24 Std.	0,05
20	0,5	» 10 »	nach 1 Std.	8 »	0,04
25	0,25	—	—	—	—

Resultat: Gesamtmenge 0,2 mg Strychnin.

Tabelle über die Versuche 1—4.

Tier-Nr.	Urin des	mg	Rest des Beindepots mg	Kot	Depotgröße mg
1.	3. Tages	0,16	0,95	—	50
2.	2. »	0,45	2,35		100
3.	2. »	0,24	0,9	0,12	100
4.	2. »	0,12			100
	5. »	0,3			
	7. »	0,06		0,2	
	9. »	—			

Das übereinstimmende Resultat der Versuche 1—4 ist das, daß das Strychnin von der Depotstelle aus resorbiert wird und daß unverändertes Strychnin im Harn aufzufinden ist. Es geht also von der Depotstelle aus ein dauernder Strom von Strychnin durch den Tierkörper hindurch. Trotz Bestehen dieses im Falle 4 während 7 Tagen verfolgten Stromes treten keine Strychninwirkungen auf, seine Dichte ist also nicht ausreichend, um das Rückenmark zu vergiften. Die dazu nötige Dichte kann annähernd dadurch definiert werden, daß die Schwelle der wirksamen Dosis löslichen Strychninnitrats bei subkutaner Einverleibung 3,7 mg pro Kilo beträgt, oder für das Durchschnittsgewicht mancher Tiere etwa 0,9 mg. Aus einem Depot von 0,9 mg löslichen Strychninsalzes vermag das Rückenmark die zur Wirkung nötige Menge aufzunehmen und festzuhalten, während aus dem etwa 100mal größeren Depot der schwer löslichen Base dies nicht der Fall ist.

Das Strychnin gilt als eines der Gifte, die zur Kumulation Veranlassung geben. Diese auf einem rerversiblen Prozeß beruhende Aufspeicherung im spezifisch empfindlichen Organ — dem Rückenmark — scheint im Falle meiner Versuchstiere nicht auf einer besonders starken Affinität zu beruhen, denn es ist sicher im Laufe der 7 Tage des Versuchs 4 viel mehr Strychnin durch das Tier hindurchgegangen, als das Tier zur Erzeugung einer Wirkung in seinem Rückenmark haben muß. Es bleibt dahingestellt, ob auf derartig geringem Speicherungsvermögen die Resistenz der Meerschweinchen beruht. Das Auftreten der tödlichen Strychninwirkung am in gleicher Weise behandelten Kaninchen spricht dafür, daß möglicherweise und zum Teil die Resistenz der Meerschweinchen mit geringem Bindungs- und Kumulationsvermögen erklärt werden könnte.

Andererseits ist zu bedenken, daß bei meinen Versuchen am Meerschweinchen auch ein Zerstörungsvermögen dieser Tiere für Strychnin mit im Spiel zu sein scheint, denn ich habe im besten Fall nur $^{1}/_{50}$ der injizierten Strychninmenge aus der Depotstelle wieder gewinnen können. Wenn auch meine Versuche zur Aufstellung einer Bilanz des Strychnins nicht exakt genug angestellt waren, so halte ich es doch für äußerst unwahrscheinlich, daß mir sehr große Mengen Strychnin bei der Verarbeitung der Depotstellen entgangen sein können, um so weniger, als die gleiche Analysentechnik bei der Verarbeitung des Harns mir Werte von wahrscheinlicher Größe lieferte. Immerhin muß zur Entscheidung der Frage nach der Zerstörung des Strychnins noch eine besondere Unter-

suchung angestellt werden, zu deren Durchführung mich äußere Umstände nicht kommen lassen.

Es gilt als toxikologisches Dogma, daß die Leber ein besonderes Speicherungsvermögen für allerlei Gifte besitzt. Das mag bei Überschwemmung mit Gift, wie nach Einverleibung großer Dosen leicht löslicher Giftformen unbestritten sein[1]). Bei meiner Technik der Giftapplikation ist dieses Speicherungsvermögen aber jedenfalls sehr gering (Meerschweinchen 4).

Hingegen ergaben meine Versuche mit Sicherheit, daß im Kot das Alkaloid ausgeschieden wird, was meines Wissens bisher nie mit Sicherheit nachgewiesen wurde[2]). In meinen Versuchen 3 und 4 ist der Strychningehalt des Kotes ein so deutlicher, daß die Annahme einer Ausscheidung des Alkaloids durch die Darmwand nicht abzuweisen ist. Ich habe das Strychnin im regelrecht geformten Kot, der bekanntlich lange im Dickdarm der Tiere verweilt, aufgefunden. Als ich hingegen den gesamten Magen-Darmtraktus (mit Inhalt) eines Tieres verarbeitete, das 24 Stunden vorher ein Depot von 0,1 g Strychninbase erhalten hatte, bekam ich eine zwar sichere, aber ganz minimale Strychninreaktion im Extrakt, viel weniger, als wenn allein der geformte Kot nur eines späteren (Versuch 4 und 5) Versuchstages untersucht wurde. Möglicherweise vollzieht sich diese Ausscheidung erst im Dickdarm.

Bekanntlich hat W. Straub[3]) durch parenterale Einverleibung von Blei aus einem schwer löslichen Depot künstlich eine chronische Bleivergiftung erzielen können. Meine Versuchstechnik deckt sich mit der für die chronische Bleivergiftung gewählten vollkommen. Wenn es also eine chronische Strychninvergiftung gibt — die Praxis kennt sie nicht —, so würde sie im Experiment am ehesten mit meiner Tecknik zu erhalten sein. Ich habe in meinen Versuchen nichts bemerkt, was als chronische Vergiftung gedeutet werden könnte, ebensowenig Prof. Straub bei viel länger dauernden Versuchen. Bei der aber offenbar bestehenden Strychninzerstörung kann über die Frage der prinzipiellen Existenz der chronischen Strychninvergiftung noch nicht entscheidend geurteilt werden.

---

1) Vgl. dagegen Kratter, a. a. O.

2) Masing, Beitr. zum gerichtl.-chem. Nachweis d. Strychnins u. Kreatins in tierischen Flüssigkeiten und Geweben. Dissert. Dorpat.

3) W. Straub, Gift und Krankheit nach Beobachtungen an experimenteller, chronischer Bleivergiftung. Münchn. med. Wochenschr. 1914, Nr. 1.

Zusammenfassung.

Man kann Meerschweinchen, ohne irgendwelche Vergiftung zu erzeugen, eine vielfach tödliche Dosis von Strychnin beibringen, wenn man ihnen feinst verriebene Strychninbasen unter die Haut injiziert. Von diesem Depot resorbieren die Tiere in mehreren Tagen meßbare Mengen und scheiden sie zum Teil durch Harn und Kot aus. Ein Teil des Strychnins scheint im Organismus zerstört zu werden.

XV.

Aus dem pharmakologischen Institut in Zürich.

Zur Kenntnis der Lungenvasomotoren.

Von

M. Cloetta und E. Anderes.

(Mit 2 Kurven.)

Zu dem in der Überschrift gewählten, manchem vielleicht etwas kühn erscheinenden Ausdruck »Lungenvasomotoren« glauben wir nunmehr berechtigt zu sein, seitdem wir durch unsere erste Mitteilung[1]) den Beweis für die Existenz von Konstriktoren der Lungengefäße hoffen erbracht zu haben. Als taugliches Hilfsmittel die Funktion dieser Vasomotoren anzuregen und deren Vorhandensein damit zu beweisen, hat sich das β-Imidozolyläthylamin (Imido) erwiesen. Durch diese Substanz wird gleichzeitig der Pulmonalisdruck gesteigert und das Plethysmogramm der respiratorisch ruhiggestellten Lunge verkleinert, also: Einengung der Strombahn und entsprechende Drucksteigerung in derselben. Vor uns hat schon E. Weber[2]) die Wirkung des Imido auf den kleinen Kreislauf geprüft. Er fand bei Injektion von 1 mg eine Vergrößerung des Lungenvolumens und schloß daraus, allerdings ohne Kontrolle durch gleichzeitige Pulmonalisdruckmessung, daß durch das Imido die Lungengefäße aktiv erweitert werden. Da E. Weber nur wenige Versuche mit Imido ausgeführt zu haben schien, so glaubten wir in seinem zu dem unsrigen direkt entgegengesetzten Resultate mehr einen zufällig unrichtigen Versuchsausfall zu erblicken. Immerhin haben wir in der Einleitung doch auf prinzipielle Bedenken hingewiesen, die sich uns gegen die von Weber benutzte Methodik aufdrängten. Nun ist aber eine weitere ausführliche Mitteilung dieses Autors[3]) erschienen, in welcher

---

1) Cloetta und Anderes, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 76, S. 125.
2) E. Weber, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abteilg. 1912, S. 393.
3) E. Weber, Ebenda 1914, S. 63.

derselbe neuerdings das Imido als den mächtigsten Vasodilatator der Lungengefäße hinstellt und neben anderen diese Wirkungen benutzt, um Schlüsse auf eine besondere Art der Asthmaentstehung auf zirkulatorischer Basis zu ziehen. Aus den von Weber publizierten Kurven geht hervor, daß offenbar regelmäßig bei seinen Experimenten durch Imido eine Zunahme des Lungenvolumens stattfand, so daß man, obgleich auch diesmal die Kontrolle durch den Pulmonalisdruck fehlt, doch wohl begreift, wie der Autor zu der Auffassung kam, daß 1. die Lungen Vasodilatatoren besitzen und 2. diese durch Imido erregt werden. Im strikten Gegensatz zu diesen Resultaten hat sich uns, wie bereits erwähnt, das Imido als das mächtigste Vasokonstringens für die Lunge erwiesen. Bei dieser durch die erneute Webersche Publikation geschaffenen Situation hielten wir es für absolut notwendig, so rasch wie möglich eine Klärung dieser auffallenden Widersprüche herbeizuführen. Der Grund für diese letzteren konnte nur gesucht werden in der Methodik, denn daß die experimentellen Ergebnisse an sich bei Weber wie bei uns richtig waren, davon sind wir fest überzeugt. Wir sind deshalb genötigt, kurz auf die beiderseitige Methodik einzugehen; denn so viel ist von vornherein klar, daß eine von beiden Bedingungen schafft, die den Experimentator irreführen.

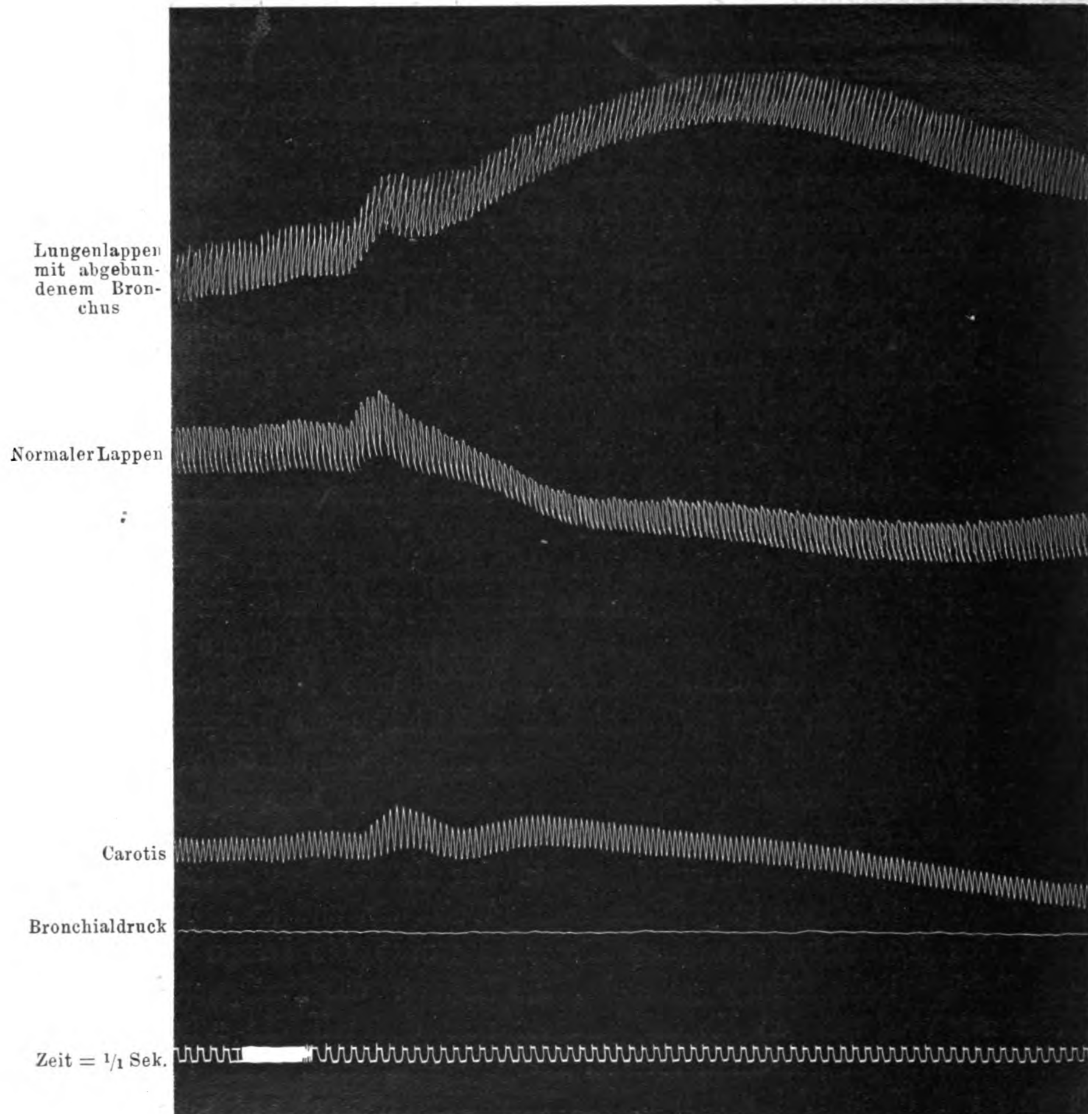
Weber isoliert einen Lungenlappen, unterbindet den zuführenden Bronchus und schiebt sodann den Lappen in einen Plethysmographen. Damit ist jede respiratorische Volumänderung ausgeschlossen; Veränderungen des Plethysmogrammes können also nur durch Änderungen in der Blutfülle des Lappens bedingt sein; insofern ist die Versuchsanordnung sehr einfach und klar. Die übrigen Teile der Lunge des betreffenden Tieres wurden in gewöhnlicher Weise durch rhythmische Aufblasungen künstlich respiriert. Demgegenüber besteht unsere Methodik darin, daß die linke Lunge abgebunden und nur der Pulmonalisdruck in ihrem Stumpf gemessen wird; die ganze rechte Lunge wird in einen genügend großen Plethysmographen eingeschlossen, so daß sie in demselben zur vollen Inspiration entfaltet werden kann. Bei gänzlicher Ausschaltung der spontanen Atembewegungen wird nun die Atmung des Tieres dadurch aufrecht erhalten, daß durch rhythmische Erzeugung von Vakuum in dem Plethysmographen die Lunge sich wie bei der natürlichen Inspiration ausdehnt und wieder zusammensinkt. In die Trachea strömt durch eine doppelläufige Kanüle unter genau regulierbarem Druck O_2 ein. Durch Aufrechterhalten eines bestimmten Druckes im Plethysmographen kann somit die Lunge vorübergehend in jeden be-

liebigen Ex- oder Inspirationszustand gebracht und in demselben fixiert werden. Geschieht dies, so schreibt die im Plethysmogramm eingeschlossene Lunge eine horizontale Kurve, deren Ausschläge einzig durch die Lungenpulsationen gebildet werden. Man wird somit in diesem Stadium jede Änderung der Blutfüllung der Gefäße absolut sicher an den Veränderungen der Kurve erkennen und diese mit der gleichzeitigen Änderung am Pulmonalisdruck vergleichen können. Gegenüber dem durch Bronchusunterbindung atelektatischen oder wenigstens von der Lufterneuerung abgeschnittenen Lungenlappen in der Weberschen Versuchsanordnung, haben wir es hier mit einer völlig normal mit O_2 versorgten und genau in physiologischem Sinne arbeitenden Lunge zu tun. Daß gegen die Methodik mit Unterbindung des Bronchus sich a priori verschiedene theoretische Bedenken erheben, haben wir in unserer ersten Mittelung bereits hervorgehoben; es sollen dieselben deshalb hier nicht wiederholt werden. Viel wichtiger erschien es uns, bei der jetzigen Situation durch Experimente zu entscheiden, ob wirklich auf der verschiedenen Versuchsanordnung die gegensätzlichen Resultate beruhen.

Wir haben zu diesem Zweck bei narkotisierten Katzen beide Thoraxseiten eröffnet; der linke untere Lungenlappen wurde genau nach Weber isoliert, der Bronchus abgebunden und das Organ in einen Plethysmographen eingeschlossen. Durch eine Mareysche Trommel wurden die rein pulsatorischen Ausschläge des Lappens übertragen. Sodann wurde die ganze rechte Lunge, wie bei der von uns geübten Versuchsanordnung, ebenfalls in einen Plethysmographen eingeschlossen, der auch mit einem Tambour in Verbindung stand. Durch rhythmische Druckerniedrigung in der künstlichen Pleura atmete die rechte Lunge in physiologischer Weise ein und aus. Im Moment des jeweiligen speziellen Eingriffes wurde die Lunge in eine beliebige Ruhestellung gebracht, die Leitung des Plethysmogramms zur Mareyschen Kapsel geöffnet und dadurch die reine Pulsationskurve der gesamten rechten Lunge geschrieben. Man erhält also auf diese Weise vom selben Tier Kurven von zwei verschiedenen respiratorisch absolut stillstehenden Lungenpartien, welch letztere sich dadurch unterscheiden, daß die eine derselben nicht mehr am Gaswechsel teilnimmt, weil ihr Bronchus ausgeschaltet ist, die andere dagegen in ihren physiologischen Verbindungen und ihrer Funktion völlig intakt geblieben ist. Lag die Differenz der Resultate von Weber und uns an der Methodik, so mußte dies jetzt sicher zum Ausdruck kommen durch ein differentes Verhalten der beiden Kurven bei intravenöser Injektion der fraglichen Substanzen. Diese

Voraussetzung hat sich denn auch vollständig erfüllt. Fig. 1 gibt die Kurve einer Katze wieder, welche $^1/_2$ mg Imido »Roche« intravenös

Kurve 1.



Katze. Beide Lungenteile stehen respiratorisch absolut still. Bei der Marke wird $^1/_2$ mg Imido, in 2 ccm H_2O gelöst, eingesprizt. Bald nachher zeigt der normale Lappen die typische Gefäßkonstriktion, während im anderen sich eine sehr deutliche Gefäßerweiterung zeigt. Der Carotisdruck sinkt in der üblichen Weise.

erhielt. Es ergibt sich aus den Kurven der beiden Lungenplethysmogramme einwandfrei, daß die Gefäße des Lungenlappens mit abgebundenem Bronchus in gerade umgekehrter Weise auf Imido

reagieren, wie die Gefäße des normalen Lappens: Im ersteren erweitern sich die Gefäße, im letzteren ziehen sie sich zusammen.

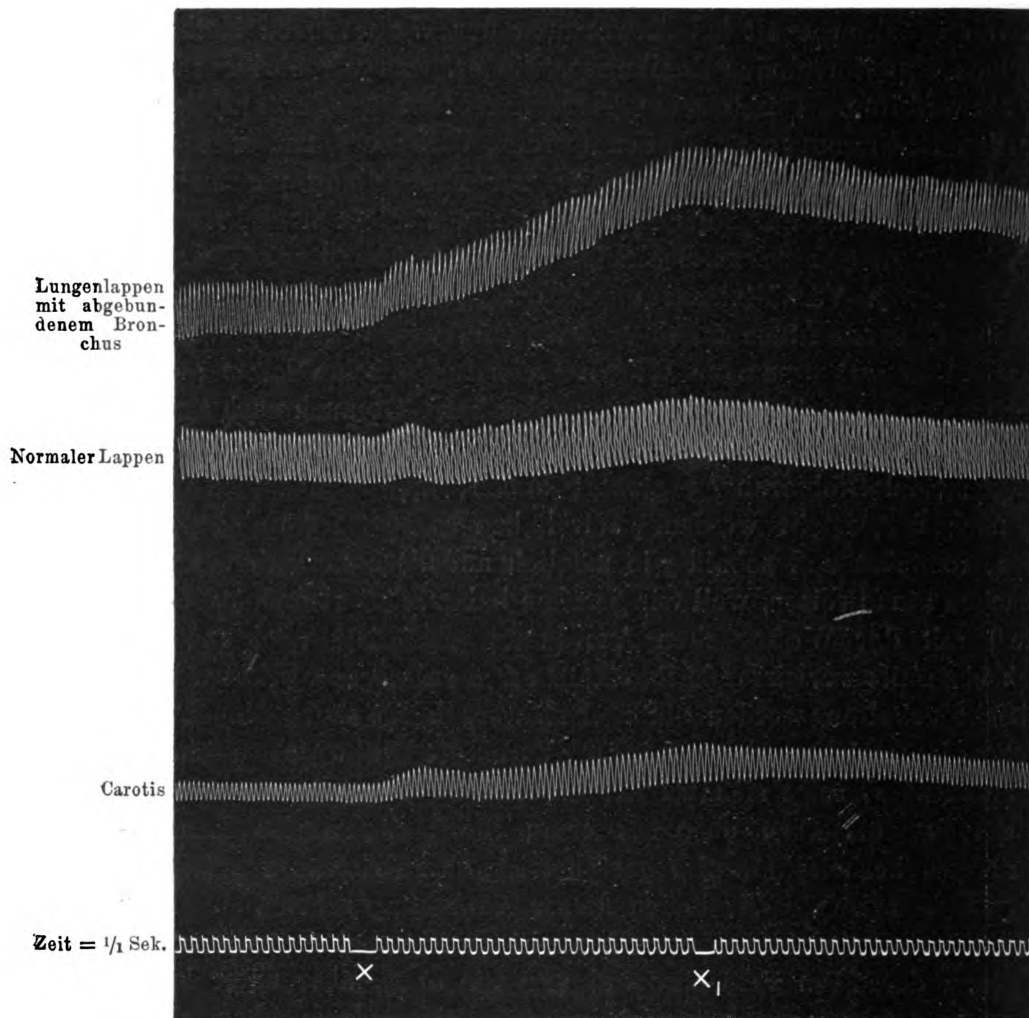
Wir erhalten somit bei Anwendung der Weberschen Methodik dieselben experimentellen Ergebnisse, wie er, was wir übrigens auch nie bezweifelten. Durch seine Versuchsanordnung aber sind leider derartige Bedingungen geschaffen worden, daß die damit erhaltenen Ergebnisse nicht mehr geeignet sind zur Feststellung pharmakologischer Wirkungen auf die normale Lunge, sondern irreführen und der Experimentator so zu Schlußfolgerungen verleitet wird, welche den wirklichen Verhältnissen direkt entgegenstehen. Es ist dieser Umstand deswegen namentlich zu bedauern, weil Weber gerade auf die von ihm angenommene Wirkung des Imido seine letzte große, experimentelle Arbeit zum Teil gegründet hat. Ob auch noch andere Gifte, die Weber mit der gleichen Technik prüfte, ebenfalls zu unrichtigen Schlußfolgerungen geführt haben, muß nun nachträglich erst noch festgestellt werden. Wir haben es aber für richtiger gehalten, zunächst und sobald wie möglich auf diese methodologischen Tatsachen hinzuweisen, weil wir gesehen haben, daß auch von anderer Seite[1]) mit der Weberschen Anordnung gearbeitet wird und dadurch ebenfalls verwirrende Resultate erhalten werden könnten bzw. vielleicht erhalten worden sind. Daß aber Imido nicht die einzige Substanz ist, welche in ihrer Wirkung durch die Webersche Methodik beeinflußt wird, zeigt sich bei der Anwendung von Alkohol. Weber erblickt in demselben ebenfalls einen Stoff, der aktive Lungenhyperämien herbeiführt, also geeignet ist, die Existenz von Dilatatoren zu beweisen. Wir haben dieser Auffassung schon in unserer ersten Mitteilung nicht beitreten können. In Fig. 2 sind die Resultate bei genau derselben Versuchsanordnung wie oben, aber unter intravenöser Anwendung von 5 ccm 20 %igen Alkohols wiedergegeben. Auch hier zeigt die Kurve des Lappens mit abgebundenem Bronchus eine Volumzunahme, genau wie dies Weber beschreibt. Die normale Lunge dagegen läßt keine spezifischen Einwirkungen im Sinne der aktiven Gefäßerweiterung erkennen. Es stimmt die hier erhaltene Kurve völlig überein mit den von uns (a. a. O.) bereits publizierten über die Alkoholwirkung, und damit bleiben auch die damals von uns gezogenen Schlußfolgerungen bestehen.

Wenn nun also auch die Weberschen Versuche die aus ihnen über Existenz und Verhalten der Lungenvasomotoren gezogenen

---

1) F. Kraus, Über Lungenödem. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. Bd. 14, S. 402.

Kurve 2.



Katze. Beide Lungenlappen stehen respiratorisch absolut still. Bei >< beginnt, bei $><_1$ endigt die Injektion von 5 ccm 20%igem Alkohol. Die Kurve des normalen Lungenlappens steigt nur entsprechend dem Flüssigkeitszuwachs; bei dem anderen zeigt sich starke Gefäßerweiterung.

Schlüsse jedenfalls zum Teil nicht rechtfertigen, so ist doch die sorgfältige Arbeit dieses Autors damit nicht verloren. Im Gegenteil, man muß ihm dankbar sein, daß er durch die entgegengesetzten Resultate, welche seine Methode bedingt, dem experimentellen Pathologen eine neue Fragestellung eröffnet hat. Denn es ist doch gewiß sehr auffallend, daß die Abbindung des Bronchus eine durchaus abnorme, oft direkt konträre Reaktion der Lungengefäße gegenüber gewissen

chemischen Stoffen auslöst. Es wäre doch sehr wohl denkbar, daß solche Verhältnisse auch bei pathologischen Zuständen beim Menschen sich einstellen könnten und daß dadurch medikamentöse Einwirkungen ganz bedeutend und in durchaus ungewollter Weise abgeändert würden. Es eröffnen sich damit vielleicht aussichtsreiche Perspektiven für die experimentelle Pathologie und Therapie der Lungenkrankheiten, und finden auf diesem Wege manche »Idiosynkrasie« oder »paradoxe Reaktion« ihre sachliche Erklärung.

Es ist nun zunächst zu untersuchen, auf welchem Wege die Bronchusunterbindung die erwähnten abnormen Reaktionen der Lungengefäße verursacht.

Zusammenfassung.

Durch Unterbindung eines Bronchus und Einschieben des so isolierten Lungenteiles in einen Plethysmographen erhält man rein zirkulatorisch bedingte Volumschwankungen (E. Weber). — Diese Methode erweist sich als ungeeignet zum Studium der pharmakologischen Beeinflussung der Lungengefäße, während bei unserer Versuchsanordnung die physiologischen Verhältnisse völlig gewahrt bleiben.

Offenbar werden durch die Bronchusunterbindung noch näher zu untersuchende Bedingungen geschaffen, welche die normalen Reaktionen auf pharmakologische Eingriffe abändern, teilweise direkt umkehren; dadurch werden irrige Schlußfolgerungen veranlaßt.

XVI.

Aus der medizinischen Klinik zu Heidelberg.

Über die Wärmeregulation kurarisierter Tiere.

Von

Hermann Freund und Erwin Schlagintweit.

(Mit 1 Kurve.)

Aus zahlreichen Untersuchungen[1]) wissen wir, daß es durch Eingriffe am Nervensystem gelingt, die Wärmeregulation warmblütiger Tiere (Kaninchen, Hunde) aufzuheben, so daß sie weitgehende Ähnlichkeit mit den Poikilothermen haben. Es sind vier Kriterien, die erfüllt sein müssen, wenn wir von Vernichtung der Wärmeregulation sprechen dürfen:

1. Die Körpertemperatur ist von der Außentemperatur abhängig, d. h. nur bei einer für jedes einzelne Tier zu bestimmenden Außentemperatur kann die normale Körpertemperatur gehalten werden; in wärmerer Umgebung tritt Überhitzung, in kälterer Unterkühlung ein.

2. Der Stoffwechsel ist bei normaler Körpertemperatur im wesentlichen so, wie vor der Operation; bei Abkühlung oder Überhitzung ist keine chemische Gegenregulation nachweisbar. Die Größe der Wärmeproduktion geht mithin der Außentemperatur parallel, ebenso wie die Körpertemperatur.

3. Die Tiere haben die Fähigkeit verloren, zu fiebern.

4. Jede Stoffwechseländerung, so die »spezifisch-dynamische Wärmesteigerung« nach Nahrungszufuhr oder die pharmakologische

---

1) Graf Schönborn, Zeitschr. f. Biologie 1911, Bd. 56; dort auch ältere Literatur. Freund u. Strasmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1912, Bd. 69, S. 12. Freund und Grafe, ebenda 1912, Bd. 70, S. 135. Isenschmidt und Krehl, ebenda 1912, Bd. 70, S. 119. Freund, ebenda 1913, Bd. 72, S. 295 und 304. Citron und Leschke, Vortrag auf dem Kongreß für innere Medizin 1913.

Herabsetzung oder Steigerung der Verbrennungen (Narkotika, Antipyretika usw.), äußert sich in einem Anstieg oder Abfall der Körpertemperatur[1]).

Als Paradigma solcher Tiere seien hier nur die Tiere mit durchschnittenem Halsmark angeführt. Demgegenüber zeigen Tiere nach Brustmarkdurchschneidung eine Störung, die nur die physikalische Regulation betrifft; ihre Regulationsbreite ist verringert; aber das chemische Regulationsvermögen und somit auch die Fieberfähigkeit bleibt intakt. Die Verfolgung der Nervenbahnen von den thermo-regulatorischen Zentren zur Peripherie hat zu dem Ergebnis geführt, daß die zentralen Impulse im Abdomen angreifen; die Frage, ob der Stoffwechsel direkt nervös beeinflußt wird oder ob besondere Organe zwischengeschaltet sind, ist noch offen.

Diese Ergebnisse widersprechen einer verbreiteten Ansicht[2]), daß der motorischen Muskelinnervation in irgendeiner Form (Kontraktion, Zittern, Tonus) die Hauptrolle bei der chemischen Regulation zukommt. Vor allem scheinen sie im Widerspruch zu stehen mit den Versuchen über die Wirkung des Kurare auf die Wärmeregulation. Bekanntlich haben Pflüger[3]) und seine Mitarbeiter ihre Versuche über die Abhängigkeit des Stoffwechsels von der Körpertemperatur zum großen Teil an kurarisierten Tieren gemacht. In dem gleichen Sinne sprechen die Ergebnisse der Untersuchungen von Zuntz[4]).

Damit schien die Notwendigkeit der motorischen Muskelinnervation für die Regulationsfähigkeit bewiesen. An diesen Resultaten kann nach den einwandfreien Untersuchungen von Frank und F. Voit[5]) kaum mehr festgehalten werden. Sie fanden, daß bei aufgebundenen Hunden mit künstlicher Atmung auch in tiefer Kurarevergiftung der Stoffwechsel dann normal oder sogar etwas höher ist, wenn durch bestimmte Einstellung der Außentemperatur die Körpertemperatur normal gehalten wird. Sie fassen die Erhöhung des Stoffwechsels über die Norm als eine chemische Regulation gegen Abkühlung auf, welche also hier mit Sicherheit nach Ausschaltung der motorischen Muskelinnervation vor sich gehen würde. Im folgenden soll untersucht werden, ob beim kurarisierten Kaninchen die oben angeführten Kri-

1) Vgl. auch Isenschmid, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1913, Bd. 75, S. 10.

2) Vgl. Krehl, Path. Phys. 7. Aufl. 1912, S. 535, Tigerstedt in Nagels Handbuch Bd. 1, S. 459, dort auch Literatur.

3) Pflügers Archiv 1876, Bd. 12, S. 282 und 1879, Bd. 18, S. 247.

4) Ebenda S. 522; Arch. f. (Anat. u.) Phys. 1884, S. 380.

5) Zeitschr. f. Biologie 1901, Bd. 42, S. 309; dort auch Literatur.

terien für »poikilotherm« gemachte Warmblüter zutreffen oder ob nach der Kurarisierung das Wärmeregulationsvermögen erhalten ist.

Wir müssen uns zunächst über die Fehlerquellen klar werden, die in der Versuchsanordnung begründet sind. Da eine einwandfreie Vergiftung nur bei künstlicher Atmung möglich ist, so müssen wir an aufgebundenen tracheotomierten Tieren arbeiten, bei denen außerdem noch eine Überventilation kaum vermeidbar ist. Dabei ist die Wärmeabgabe so enorm vergrößert, daß bereits ohne Kurare eine in etwa 1—2 Tagen tödliche Unterkühlung[1]) eintritt. Auch im Wärmekasten bei 29—32° und nach Vorwärmung der Inspirationsluft war die Abkühlung nicht vermeidbar, — offenbar spielt nach der Tracheotomie die Wasserverdunstung in der Lunge für die Wärmeabgabe die Hauptrolle. Erst nachdem wir die Inspirationsluft gleichzeitig erwärmten und mit Wasserdampf sättigten, kamen wir zu brauchbaren Resultaten. Dabei ist immer noch die Wärmeabgabe sehr groß, überschreitet aber nicht die Grenzen, in denen die Tiere regulieren können. Das Verhalten der Körpertemperatur solcher Tiere ist etwa dem gleichzusetzen, das als Wirkung der Brustmarkdurchschneidung geschildert wurde (s. o.).

Immerhin unterkühlten sie sich meist schon bei 28—29° Außentemperatur; da sie sich aber erst bei höheren Temperaturen überhitzen als normale Tiere[2]), nämlich bei etwa 36° Außentemperatur, verfügen sie über eine Regulationsbreite von etwa 6—7° Außentemperatur, innerhalb deren sie sich normal verhalten. Aus dieser geringen Regulationsbreite ergibt sich die Notwendigkeit, das Regulationsvermögen in der Kurarewirkung möglichst fein gradweise zu prüfen. Denn es genügen schon geringe Einwirkungen, um Tiere, die an sich so wenig wärmetüchtig sind, ihres Regulationsvermögens gänzlich zu berauben. Daraus erklären sich auch die Resultate Pflügers und seiner Schüler.

Ferner muß noch ein zweiter Punkt beachtet werden: die meisten Kurarepräparate haben keine elektive Wirkung auf die motorischen Nerven, sondern weitgehende Vasomotoren- und Herzwirkungen[3]); selbst das reine »Curarin«, das wir nebst zwei ausgezeichneten Präparaten von Kalebassenkurare der Güte Herrn Geheimrats Böhm in

1) Böhm und Hoffmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1878, Bd. 8, S. 271 und 375.

2) Diese Temperaturangaben, die natürlich von der Ventilation abhängig sind, gelten nur für unsern Wärmeschrank.

3) Vgl. zahlreiche Arbeiten Böhms und seiner Schüler; Literatur bei Meyer und Gottlieb, Experim. Pharmakol. S. 5.

Leipzig verdanken, beeinflußt auf der Höhe der Muskelwirkung beim Kaninchen weitgehend den Gefäßtonus (starke Überregbarkeit der Vasomotoren, sprunghaftes Ansteigen des Blutdrucks[1]) — in unseren Versuchen auch oft Pulsverlangsamung und Irregularität).

Wenn wir trotz aller dieser Punkte noch ein Regulationsvermögen nachweisen können, so wäre damit die Beweisführung a fortiori geglückt.

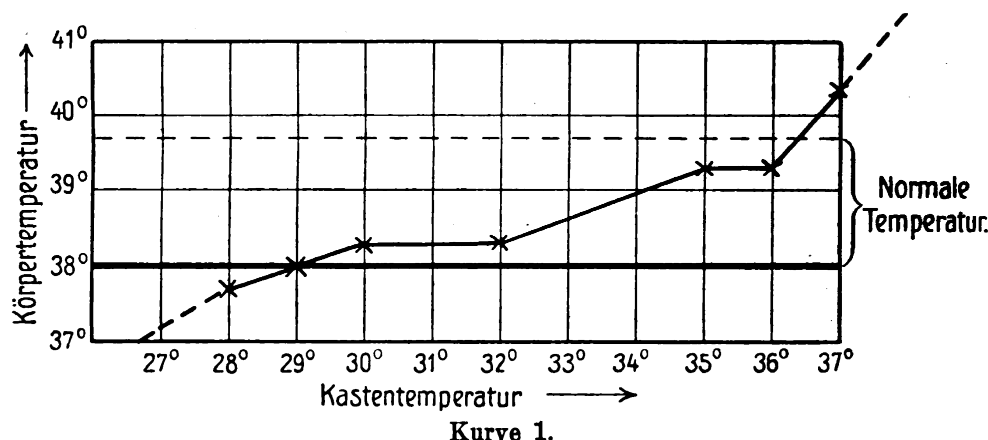
Unsere Versuchsanordnung war die folgende: Die Tiere — Kaninchen von 1500—3000 g — wurden am Vorabend ohne Futter in das Laboratorium und meist mehrere Stunden vor Beginn des Versuches aufgebunden in den Wärmeschrank gebracht; die Temperatur, die nach dem Aufbinden einige Grade sinkt, kehrte dabei wieder zur Norm zurück. Dann wurde die Trachealkanüle eingebunden. Für die künstliche Atmung benutzten wir den Straubschen Apparat. Wir ließen die Inspirationsluft durch einen von heißem Wasser durchflossenen Liebigschen Kühler hindurchfließen, dessen Innenrohr halb mit Wasser gefüllt war. So wurde die Inspirationsluft gleichzeitig erwärmt und mit Wasserdampf gesättigt; wir mußten kurz vor der Trachealkanüle eine Flasche vorschalten, in der das bei der Abkühlung im Schlauch kondensierte Wasser abgefangen wurde. Wegen der langen Zwischenleitung zwischen Atmungsapparat und Tier mußten wir unter Verzicht auf das eigentliche Prinzip des Straubschen Apparats doppelläufige Kanülen verwenden, so daß die Exspirationsluft nicht durch den Apparat zurückgeleitet wurde, sondern direkt austrat. Während der ganzen Dauer des Versuches wurde Frequenz der Atmung und Druck konstant gehalten. — Nach der Tracheotomie schalteten wir meist sofort die künstliche Atmung ein, an deren Rhythmus die Tiere sich während weniger Minnten gewöhnten, und steigerten, wenn nötig, die Temperatur des Kastens, bis die Körpertemperatur normal blieb. Dann erfolgte die Kurarisierung mit den oben genannten Präparaten. Wir verwandten das Kalebassenkurare in einer Lösung von 0,5 %, das Curarin in 0,05 %iger Lösung. Wir begannen meist mit intravenösen Injektionen und hielten die Kurarisierung durch halbstündige kleine subkutane Injektionen aufrecht. Es wurde bis zu völliger Areflexie vergiftet. Bei beiden Präparaten verloren wir einzelne Tiere durch Herztod; häufig waren Pulsverlangsamung und Pulsunregelmäßigkeiten; wie weit diese Erscheinungen etwa Folgen einer Vagusreizung durch die künstliche Atmung sind, können wir nicht entscheiden.

Bei beiden Präparaten mußte die Temperatur des Kastens noch um etwa 1—2° erhöht werden, um die Körpertemperatur beizubehalten.

Wir untersuchten zunächst, ob die Körpertemperatur auf der Höhe der Kurarewirkung wirklich ganz mit der Außentemperatur mitgeht, oder ob sich eine — wenn auch kleine — Regulationsbreite feststellen läßt. Dabei erhielten wir, wie zu erwarten, die besten Resultate (unter annähernd 50 Versuchen) mit dem reinen Curarin;

1) Persönliche Mitteilung von Herrn Geheimrat Böhm.

aber auch das Kalebassenkurare ließ eine Regulationsfähigkeit deutlich erkennen. Als Beispiel diene die Kurve eines Kaninchens von 2800 g; Versuchsdauer 10 Stunden; verbraucht wurden im ganzen 2,9 mg Curarin. Das Tier wurde zuerst überhitzt; dann wurde die Kastentemperatur gradweise heruntergesetzt und jedesmal so lange konstant gehalten, bis mindestens zwei Messungen (im Abstande von 20—30 Minuten) gleiche Körpertemperatur ergaben.



Kurve 1.

Aus der Kurve ist ersichtlich, daß das Kaninchen, das in tiefer Kurarenarkose gehalten wurde, durchaus nicht poikilotherm war, sondern seine Körpertemperatur (von 38,1—39,5°) normal halten konnte zwischen 29° und 36° Außentemperatur; es hatte also eine Regulationsbreite von 7° C. Es sei nochmals hervorgehoben, daß wir ganz das gleiche Verhalten bei aufgebundenen, tracheotomierten Tieren mit künstlicher Atmung ohne Kurare erhalten haben. Eine Änderung des Regulationsvermögens durch Ausschaltung der motorischen Muskelinnervation ist also in unseren Versuchen nicht nachweisbar.

Daß bei kleinen Tieren und den weniger elektiv wirkenden Kurarepräparaten gelegentlich Temperaturkurven erhalten wurden, die ein Regulationsvermögen nicht deutlich zeigen, spricht nicht dagegen. Die positiven Versuche bei tiefer Kurarenarkose erscheinen uns beweisend.

Wir haben weiter untersucht, ob die Fieberfähigkeit bei der Kurarevergiftung erhalten ist. Sinelnikow[1]) hat in einwandfreien Versuchen gezeigt, daß die Kurarewirkung das Wärmestichfieber nicht verhindert.

Aus der Versuchsanordnung ergibt sich die Unmöglichkeit infektiöses Fieber zu untersuchen. Über aseptisches Fieber liegt eine

1) Arch. f. (Anat. u.) Physiologie 1910, S. 279.

Angabe Verzars[1]) vor, der beim kurarisierten Hund Kochsalzfieber beobachtete.

Wir haben für unsere Versuche Kochsalz[2]) (20 ccm 2 %ige Lösung intravenös) und Aloin in Wasser oder Alkohol[3]), das in Kontrollversuchen sich als sehr gutes Fiebermittel erwiesen hatte, verwandt.

Die Resultate sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Tabelle 1.

Versuchs-Nr.	Gewicht in g	Fiebermittel	Kastentemperatur °	Anfangstemperatur °	Höchste Temperatur °	Anstieg °	Bemerkungen
26	1700	Kochsalz	30	37,9	38,9	+ 1,0	Abfall zur Anfangstemperatur nach 5 Stunden
31	2200	Kochsalz	34	38,3	39,8	+ 1,5	Versuch nach 4 Stunden abgebrochen
51	2750	Kochsalz	30—32	38,0	39,2	+ 1,2	Kasten steigt während des Versuchs um 1° an.
55	3200	Kochsalz	31,5	39,2	39,3	+ 0,1	Versuch nach 2½ Stunden abgebrochen
32	2200	Aloin	35	39,4	40,8	+ 1,4	Wegen Versagens des Respirationsapparates nach 2½ Stunden †
42	2500	Aloin	32	38,2	39,6	+ 1,4	Nach 7 Stunden Abfall auf 38,3°

Wenn auch die absoluten Zahlen nur in 2—3 Versuchen hoch sind, so geht doch aus den Kurven auch in den anderen Versuchen deutlich die Wirkung der Injektion (Temperaturanstieg mit folgendem Abfall zur Anfangstemperatur) hervor. Nur ein Versuch (Nr. 55, Kochsalz) war ganz negativ. Man muß in Betracht ziehen, daß wegen der großen Wärmeabgabe die Bedingungen für das Zustandekommen des Fiebers denkbar ungünstig sind.

Wir haben somit auch in der erhaltenen Fieberfähigkeit den Beweis, daß die Kurarisierung die Wärmeregulation nicht aufhebt.

1) Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 34, S. 41.

2) Es wurde gewöhnliches destilliertes Wasser, also nicht ohne »Wasserfehler« verwandt.

3) Vgl. Berrar, Zeitschr. f. phys. Chemie 1913, Bd. 49, S. 426.

Die Fähigkeit kurarisierter Tiere, ihre Körpertemperatur innerhalb bestimmter Grenzen normal zu halten und zu fiebern, zeigt große Ähnlichkeit mit der Regulationsstörung durch Vasomotorenlähmung, die nach Brustmarkdurchschneidung eintritt. Wir können demnach annehmen, daß nicht die Muskelwirkung des Kurare, sondern die bei der Kurarisierung erforderliche Versuchsanordnung (namentlich wohl die Tracheotomie) die Ursache für das schlechte Regulationsvermögen kurarisierter Tiere ist; wie oben gesagt, war bei den meisten Tieren bei sonst gleicher Versuchsanordnung mit und ohne Kurare das Verhalten der Temperaturkurve das gleiche.

Daraus folgt, daß die chemische Regulation auch ohne motorische Muskelinnervation funktionieren kann; ob im gleichen Maße oder herabgesetzt, müßte die Untersuchung des Stoffwechsels zeigen. Frank und Voit (a. a. O.) glaubten eine chemische Regulation in ihren Versuchen gesehen zu haben. Andererseits stehen der Entscheidung dieser Frage wohl noch manche Fehlerquellen im Wege. So sagt Pflüger[1]: »Es ist mir keine Frage, daß das Tier, nachdem es aufgebunden, tracheotomiert, eingeschüchtert und durch schmerzhafte Eindrücke deprimiert ist, viel weniger empfindlich auf Temperaturschwankungen seines Körpers reagieren wird, als unter ganz normalen Zuständen.« Damit wird es auch verständlich, daß unsere Tiere, die gegen Abkühlung so wenig widerstandsfähig waren, doch auf die offenbar stärkeren Fieberreize hin mit Temperatursteigerungen reagierten. Die Ergebnisse unserer Versuche ergänzen die Untersuchungen Sinelnikows. Was er vom Wärmestichfieber sagte, gilt für die Wärmeregulation überhaupt: sie kommt auch ohne „thermogene Muskelinnervation" zustande[2]).

1) Pflügers Archiv 1875, Bd. 12, S. 335.

2) Für das erhaltene Regulationsvermögen auf der Höhe der Kurarewirkung scheinen auch neue Versuche Tangls zu sprechen, die er im November 1913 in der Berl. physiol. Gesellsch. mitgeteilt hat (Referat in der Deutsch. med. Wochenschrift 1914, Nr. 5, S. 257.)

XVII.

Aus dem pharmakologischen Institut in Wien.

Über Zuckermobilisierung in der überlebenden Kaltblüterleber.

Von

A. Fröhlich und **L. Pollak.**

L. Pollak (28) hat den Versuch unternommen, die zahlreichen bisher beschriebenen Formen von experimenteller Glykosurie insbesondere nach dem Gesichtspunkt zu ordnen, ob der Angriffsort des Zuckerreizes im Zentralnervensystem oder in der Leber bzw. den in ihr enthaltenen nervösen Endapparaten oder allenfalls in der Niere zu suchen sei. Da für eine Reihe toxischer Glykosurien ein peripherer nervöser Angriffspunkt in der Leber selbst angenommen werden muß, schien die Untersuchung angebracht, ob sich die im Tierexperiment gewonnenen Erfahrungen auch an der isolierten Leber reproduzieren ließen. Da sich diese Annahme als richtig herausstellte, konnte dann an einem bequemen Objekt eine ganze Reihe von Substanzen auf ihre Fähigkeit, die Leber zur Zuckerabgabe zu veranlassen, untersucht und die Wirkungsbedingungen dieses Vorganges näher studiert werden. Wir haben bereits in einer vorläufigen Mitteilung (1) hierüber berichtet.

Die zahlreichen Untersuchungen der letzten Jahre, die sich mit der Durchspülung der isolierten Leber beschäftigten, haben, soweit sie den Kohlehydratstoffwechsel betreffen, in der großen Mehrzahl den Aufbau von Glykogen aus verschiedenartigen Vorstufen (Grube 2), Parnas und Baer 3) oder in allerletzter Zeit auch die direkte Umwandlung bestimmter chemischer Stoffe in Zuckerarten (Embden und Mitarbeiter 4, Barrenscheen 5 usw.) zum Gegenstand. Mit der Verzuckerung von Glykogen bei der Leberdurchspülung unter dem Einfluß verschiedener Pharmarka hat sich besonders Masing (6) befaßt

(daselbst auch Literaturangaben). Masing verwendete Kaninchenlebern, die er mit arteigenem Blut durchströmte. Es ergab sich, daß Verminderung der Sauerstoffzufuhr, ferner Blausäure, Adrenalin sowie Abkühlung die vorher keinen Zucker produzierende Leber veranlassen, das durchfließende Blut mit Zucker anzureichern. Wir selbst haben in unseren Versuchen ausschließlich Kaltblüterlebern verwendet, und zwar in der überwiegenden Mehrzahl die von Fröschen, in einzelnen Versuchen auch die von Schildkröten.

Ungefähr gleichzeitig mit unserer vorläufigen Mitteilung erschien auch eine Arbeit von Bang (7), die sich mit ähnlichen Fragen unter Anwendung einer etwas verschiedenen Versuchsmethodik beschäftigte. Bang geht so vor, daß er einen Lappen der Froschleber in Ringerlösung bei Zimmertemperatur durch 8—10 Stunden digeriert und den dabei durch Abbau des Glykogens entstandenen Zucker bestimmt, sowie diesen Vorgang unter variierten Bedingungen (Zusatz von Adrenalin usw.) studiert. Wir werden weiter unten Gelegenheit haben, seine Versuchsanordnung zu diskutieren.

Die Verwendung von Kaltblüterlebern hat gegenüber jener von Warmblütern folgende gewichtigen Vorteile. 1. ist es nicht nötig zur Durchströmung Blut oder Blutkörperchenaufschwemmungen zu benützen. Wir haben uns ausschließlich der Ringerschen Lösung bedient und gefunden, daß hierbei die Leber auf zuckertreibende Substanzen prompt reagiert. Nach Blutfreiwaschen der Leber kommt die Ringersche Lösung eiweißfrei heraus, so daß in ihr auch kleinste Zuckermengen bequem und sicher quantitativ bestimmt werden können.

2. Die Möglichkeit bei Zimmertemperatur zu arbeiten, so daß die bei den Warmblüterversuchen rasch eintretende Bakterienwucherung, die zum Verschwinden von Zucker führen kann, vermieden wird.

3. Ist es nicht nötig, bei der Kaltblüterleber auf gleichmäßige Sauerstoffversorgung besonders zu achten. Während sich in den Versuchen von Masing gezeigt hat, daß Verminderung der Sauerstoffzufuhr die Leber sofort zur Zuckerabgabe veranlaßt, so daß er die Frage, ob z. B. Adrenalin direkt oder auf dem Umwege über die Asphyxie der Leberzellen die Zuckerabgabe bedingt, nicht sicher entscheiden konnte, gibt die Kaltblüterleber trotz dauernder Durchspülung mit der gewöhnlichen sauerstoffarmen Ringerlösung unter normalen Bedingungen keinen Zucker ab.

4. Die Unabhängigkeit von der Gefäßwirkung. Die Portalgefäße der Froschleber werden durch die meisten Pharmaka, insbesondere auch durch Adrenalin, nicht beeinflußt, so daß eine gleichmäßige Durchströmung leicht hergestellt werden kann, während aus

den Versuchen von Masing (S. 435) hervorgeht, daß die Portalgefäße der Kaninchenleber durch Adrenalin zur Kontraktion gebracht werden.

5. Die Bequemlichkeit der Präparation und der Materialbeschaffung.

Methodik.

Wir verwendeten ausschließlich Rana esculenta verschiedener Größe. Frösche unter 60 g bezeichnen wir als klein, 60—120 g als mittelgroß, darüber hinaus als groß (letztere ungarischer Provinienz), was jeweils im Versuchsprotokoll bemerkt erscheint. Die Tiere wurden ohne Narkose durch Ausbohrung von Gehirn und Rückenmark getötet, mitunter auch das Rückenmark durch lokale Kokainapplikation ausgeschaltet, sodann eine Glaskanüle in die Vena abdominalis, eine andere in den Venensinus eingebunden. Um die Wurzeln der Pfortader wurde eine Massenligatur gelegt. Bei diesen Durchblutungsversuchen bewährte sich bestens das von Fröhlich (8) angegebene Fixationstischchen wegen der Fixierung und leichten Adjustierbarkeit der Kanülen. Die Zuleitung der verschiedenen Durchspülungsflüssigkeiten erfolgte aus drei in gleichem Niveau gehaltenen Mariotteschen Flaschen, deren ableitende Röhren in ein mit drei Glashähnen armiertes Verbindungsstück einliefen. Von letzterem wurde eine Glas-Kautschukverbindung zu der in der Vena abdominalis befindlichen Kanüle hergestellt. Durch Drosselung der Glashähne konnte die Durchströmungsgeschwindigkeit nach Gefallen variiert werden.

Zunächst wurde mit Ringerflüssigkeit das Blut aus der Leber möglichst ausgewaschen. Dazu verwendeten wir durchschnittlich mindestens 30 Minuten, auch aus dem Grunde, um die Durchspülungsflüssigkeit mit Sicherheit gänzlich zuckerfrei zu erhalten. Ähnlich wie in den Versuchen von Masing gibt nämlich auch die Froschleber in der ersten Durchspülungszeit spontan etwas Zucker ab. Ob es sich hierbei um Ausschwemmung von in der Leber präformiertem oder infolge der Tötungsprozedur (Reizung des Zentralnervensystems) in Freiheit gesetzten Zucker handelt, bleibe dahingestellt; jedenfalls gibt nach dieser Zeit die Leber bei weiterer Durchspülung keinen Zucker mehr ab, so daß Absterbevorgänge (Autolyse) für dessen Auftreten als Erklärung nicht in Frage kommen. Durch zarte Massage der Leber läßt sich der Vorgang der Entblutung wesentlich beschleunigen. Erwähnt mag aber werden, daß eine völlige Entblutung der Leber auf diesem Wege kaum möglich ist. Sobald man die Durch-

strömungsgeschwindigkeit stark herabsetzt, sieht man immer wieder von neuem die Flüssigkeit blutig tingiert aus dem Venensinus abströmen. Alsdann bedarf es einer neuerlichen Ausspülungszeit bei diesem verringerten Durchflußtempo, um die ausströmende Spülflüssigkeit wieder klar und blutfrei zu erhalten. Einzelne Luftbläschen stören die Leberdurchblutung nicht, da die Leberkapillaren sich nicht leicht mit Luft verstopfen. Wir haben stets bei Zimmertemperatur gearbeitet, die nur in geringen Grenzen variierte.

Der Glykogengehalt der Froschleber schwankt, wie aus den Untersuchungen von Pflüger (9), Athanasiu (10), Lesser (11) u. a. hervorgeht, je nach der Jahreszeit in sehr erheblichem Maße. Er ist bekanntlich im Herbst am höchsten, hält sich während des Winterschlafes auf hohem Niveau und sinkt erst im Frühjahr vor der Laichzeit bedeutend ab. Das Glykogenminimum ist in den Monaten Juni, Juli erreicht, das Maximum im September, Oktober. Mit dem Glykogenschwunde im Frühjahr geht offenbar eine erhöhte Tendenz zur Selbstverzuckerung einher. Wenigstens haben wir beobachtet, daß von Ende März an die Leber auch bei Durchspülung mit reiner Ringerlösung noch nach mehr als $^1/_2$ Stunde konstant etwas Zucker abgibt und auch gegen Glykogen mobilisierende Reize empfindlicher ist. In gleichem Sinne sprechen ja auch die Versuche von Lesser über die Glykogenolyse der Froschleber zu verschiedenen Jahreszeiten. Aus diesem Grunde haben wir auch die überwiegende Mehrzahl unserer Versuche in den Monaten November bis Ende März ausgeführt und das Datum in den Versuchsprotokollen immer vermerkt.

In den ersten Versuchen, deren Resultate unserer vorläufigen Mitteilung zugrunde gelegt sind, haben wir uns mit dem qualitativen Zuckernachweise begnügt, indem wir die in gleichen Zeitperioden erhaltene Durchspülungsflüssigkeit stets bei schwach saurer Reaktion auf ein gleiches Volumen (5-8 ccm) einengten und sodann mit Fehlingscher Flüssigkeit den Zucker nachwiesen. Später haben wir aber die erhaltenen Resultate durchweg mit quantitativen Methoden nachgeprüft, wobei der Einblick in die Verhältnisse der Zuckerbildung klarer wurde. Die quantitative Zuckerbestimmung wurde nur zum kleinen Teil gravimetrisch nach Allihn, zum größten Teile titrimetrisch nach Bertrand vorgenommen. In einigen wenigen Fällen, wo dies wegen besonderer in der Durchspülungsflüssigkeit enthaltener Stoffe zweckmäßig erschien, nach Lehmann-Maquenne. Wo Blut oder Eiweiß in nennenswerten Mengen der zu untersuchenden Flüssigkeit beigemengt waren, wie dies in einzelnen Fällen sich ereignete, wurden sie nach der Methode von Schenk entfernt.

Da es sich in unseren Versuchen niemals um erhebliche, dagegen sehr häufig nur um ganz minimale Zuckermengen handelte, sind wir, um der Gefahr, daß so geringe Mengen vom Kupferoxydul bei der Bestimmung nach Bertrand in Lösung bleiben, zu entgehen, so vorgegangen, daß wir zu jeder auf Zucker zu untersuchenden Flüssigkeitsportion 10 ccm einer 1 %igen Traubenzuckerlösung zusetzten, deren Titre sehr häufig frisch bestimmt wurde. Dieser Zusatz bietet auch den weiteren Vorteil, daß, falls in der zu untersuchenden Flüssigkeit Substanzen vorhanden wären, welche den Reduktionsvorgang stören, sich dies sofort kenntlich machen müßte.

In den ersten Versuchen haben wir die von A. Fröhlich (8) angegebene Methode der Durchströmung des gesamten Splanchnikusgebietes von der Aorta her angewendet, um gleichzeitig Aufschlüsse über die Beeinflussung der betreffenden Gefäße durch die untersuchten Pharmaka und dadurch allenfalls Daten über Beziehungen zwischen der Zuckerabgabe seitens der Leber und der Blutversorgung der letzteren zu erhalten. Da bei dieser Art der Durchströmung die Flüssigkeit, bevor sie die Leber erreicht, zuerst Darm, Milz, Pankreas zu passieren hat, hofften wir ferner, allfällige Unterschiede in der Wirksamkeit der untersuchten Substanzen bei dieser Durchströmungsmethode gegenüber der einfachen Leberdurchströmung auf Abgabe von Produkten innerer Sekretion, beispielsweise seitens des Pankreas, beziehen zu können. Leider hat sich diese Erwartung in keiner Weise bestätigt, so daß wir im Verlaufe der Untersuchung uns später ausschließlich der direkten Durchspülung der Leber von der Vena abdominalis aus bedient haben.

Es sei gleich hier erwähnt, daß die Leberkapillaren auf pharmakologische Reize aller Art recht wenig ansprechen (vgl. dazu die demnächst erscheinende Mitteilung von Morita). Es hat sich herausgestellt, daß die Wirksamkeit der untersuchten Substanzen an eine gewisse Größe der Durchströmungsgeschwindigkeit gebunden ist. Läßt man die Flüssigkeit so rasch die Leber durchfließen, daß sie in dünnem Strahle oder rascher Tropfenfolge aus der Kanüle abströmt, so können auch wirksame Reize nicht hinlänglich einwirken, um eine merkliche Zuckerbildung zu veranlassen. Wir haben deshalb den Zufluß aus den Mariotteschen Flaschen stets so weit gedrosselt, daß in 5 Minuten 20—30 ccm Flüssigkeit die Leber passierten. Eine einheitliche Menge in allen Versuchen genau festzuhalten, hätte bei der individuellen Verschiedenheit des Lebergewichtes keinen Sinn. Es wurde vielmehr nur darauf geachtet, daß die Vergleichsperiode des einzelnen Versuches nicht nur zeitlich, sondern auch der Menge nach

möglichst übereinstimmte. Wird die Verlangsamung der Durchströmung so weit getrieben, daß in 5 Minuten nur etwa 5—8—10 ccm ausströmen, so scheiden manchmal Lebern, die bei der gewöhnlich gewählten Durchströmungsgeschwindigkeit keinen Zucker abgeben, geringe Mengen Zucker aus. (Absterbeerscheinung?)

Die Wirkung des Adrenalins.

Zusatz von Adrenalin zur Durchspülungsflüssigkeit wirkt, sobald eine gewisse Konzentration des Adrenalins erreicht wird, unter allen Umständen zuckertreibend auf die Froschleber. Die Empfindlichkeitsschwelle der Froschleberzellen gegenüber dem Adrenalinreiz beginnt bei 1:4000000, beträgt aber durchschnittlich 1:1000000 oder 1:500000. In unseren Versuchen zeigt es sich, daß im Frühjahr (Ende März und im April) die Empfindlichkeit der Froschleber dem Adrenalin gegenüber am größten ist. Hier kann man unter Umständen schon durch eine Adrenalinlösung von 1 : 4000000 Zuckerausschwemmung erhalten. Die Quantitäten des im gleichen Zeitabschnitt ausgeschwemmten Zuckers schwanken auch bei gleicher Adrenalinkonzentration in den verschiedenen Versuchen ziemlich stark. Hierbei ist eine Abhängigkeit von dem mit der Jahreszeit schwankenden Glykogengehalt der Leber nicht zu erkennen. Auch der Erhöhung der Adrenalinkonzentration geht eine Vermehrung des ausgeschwemmten Zuckers nicht immer parallel, wie der folgende Versuch zeigt.

Versuch 1.

Kleiner Frosch. Vom 18. XI. 1913. Durchspülung von der Vena abdominalis

		Flüssigkeitsmenge in 5 Minuten	Zucker
A	Ringer	25 ccm	0 mg
B	R. + A. 1 : 1000000[1])	25 »	1,0 »
C	R. + A. 1 : 500000	24 »	1,1 »
D	R. + A. 1 : 200000	26 »	1,1 »

Wenige Minuten nach dem Beginn der Durchströmung mit adrenalinhaltiger Flüssigkeit erscheint bereits der Zucker in der abströmenden Lösung. Ist einmal durch die Adrenalin-Ringerlösung die Zuckerausschwemmung in Gang gekommen, so überdauert sie den Adrenalinreiz geraume Zeit, auch wenn nachträglich nur mit reiner Ringerlösung, die an sich, wie erwähnt, nicht zuckertreibend wirkt,

1) Ringer mit einer Adrenalinkonzentration von 1 : 1000000.

weiter durchströmt wird, ja selbst dann noch, wenn nachträglich Substanzen durch die Leber geschickt werden, die bei gleichzeitigem oder vorhergehendem Zusatz die Adrenalinwirkung sonst hemmen.

Wir haben für gewöhnlich Adrenalin Parke, Davis & Co. verwendet. Daß dem in der Stammlösung enthaltenen Chloretonzusatz kein Einfluß zukommt, haben wir selbstverständlich in besonderen Versuchen festgestellt.

Eine Säuerung durch aus dem Chloreton abgespaltene Salzsäure, die Bang konstatiert hat, kommt für unsere kurzdauernden Versuche nicht in Frage.

Versuch 2.

Kleiner Frosch. 1. III. Durchströmung von der Vena abdominalis.

		Zucker
A	Ringer	0
B	R. + Chloreton 0,005 %[1]	0
C	R. + 0,18 % Chloreton	0

Überdies haben wir mit reinem synthetischen Suprarenin (l-Suprarenin bitartaricum Höchst) die gleichen Resultate erzielt.

Wie bereits erwähnt, ist das Adrenalin ohne jede nachweisbare konstriktorische Wirkung auf die Portalgefäße der Froschleber. Das Erscheinen von Zucker in der Durchspülungsflüssigkeit steht also in keinem ursächlichen Zusammenhange mit Veränderungen der Blutversorgung und deren Folgen. Masing, der an Kaninchenlebern arbeitete, hat auf die Möglichkeit hingewiesen, daß der durch die Vasokonstriktion, welche Adrenalin im Portalkreislauf des Warmblüters hervorruft, bedingte Sauerstoffmangel den Reiz für die Leberzellen zur Abgabe von Zucker bilden könnte, da ja auch unter anderen Bedingungen der Oxydationshemmung gleiches beobachtet wurde. Einen anderen Zusammenhang zwischen Zuckerabgabe und Blutversorgung der Leber erörtert E. Neubauer (12). Am intakten Tier sah er in Bestätigung älterer Angaben von Falta und Priestley (13) als Folgen intravenöser Adrenalininjektion (in geringerem Grade auch nach subkutaner Applikation) eine beträchtliche Volumzunahme der Leber durch passive Hyperämie eintreten. Neubauer (S. 381) stellt sich vor, daß das aus den Pfortaderwurzeln durch Gefäßkontraktion verdrängte Blut sich in der Leber staut, da es nicht in gleichem Ausmaße durch die Lebervenen in das Cavasystem abfließen kann. Vor dem onkometrisch festgestellten Volumanstieg der Leber, kam es in seinen Versuchen nur gelegentlich zu einer kurzdauernden Gefäßverengerung.

1) Der Chloretongehalt entspricht dem einer Lösung von Adrenalin 1:100000.

Da auch andere zur Glykosurie führende Eingriffe, wie der Zuckerstich, Chlorbaryum, zu passiver Leberhyperämie führen, andererseits Mittel wie Chloralhydrat und Alkohol sowohl die Kreislaufwirkung als auch den glykosurischen Effekt des Adrenalins antagonistisch beeinflussen, sieht Neubauer die Möglichkeit eines innigen Konnexes zwischen der Stauung in der Leber und der Zuckerausscheidung durch Erzeugung eines anoxybiotischen Zustandes gegeben. Unsere Versuche, bei denen jedwede Änderung der Zirkulationsbedingungen sowie der Sauerstoffversorgung ausgeschaltet war, ergeben mit Sicherheit, daß das Auftreten von Zucker in der Spülflüssigkeit völlig unabhängig von den genannten Faktoren als Folge eines spezifischen direkten Reizes des Adrenalins auf die Leberzellen, bzw. des nervösen Endapparates in denselben angesehen werden muß. Ob nach subkutaner Adrenalininjektion die von Neubauer studierten Änderungen der Zirkulation und Sauerstoffversorgung synergistisch den Zellreiz des Adrenalins vermehren, müssen wir offen lassen. Wir haben erwähnt, daß bei großer Verlangsamung der Durchspülung bisweilen von der Leber auch ohne Adrenalinzusatz etwas Zucker abgegeben wird. Möglicherweise spielen unter solchen Umständen anoxybiotische oder autolytische Prozesse eine gewisse Rolle.

Auch Bang fand den Adrenalinreiz bei der überlebenden Froschleber zuckermobilisierend wirksam. Seine schon oben skizzierte Versuchsanordnung scheint uns jedoch den physiologischen Bedingungen weniger nahe zu kommen als die von uns gewählte. Dafür spricht sicherlich, daß die Zuckermengen in seinen Versuchen sehr wesentlich hinter den unserigen zurückbleiben, wenn man bedenkt, daß bei ihm ein Leberlappen in 8—10 Stunden unter Adrenalinwirkung durchschnittlich 10—15 mg Zucker in Freiheit setzte, während wir häufig schon in 5 Minuten 2—3 mg Zucker erhielten.

I. Die Beeinflussung der Adrenalinwirkung.

A. Kochsalz.

Die Adrenalinwirkung auf die Zuckermobilisierung ist von der Kochsalzkonzentration der Ringerlösung in gewissen Grenzen unabhängig. Der dem Kaltblüter-Ringer entsprechende Kochsalzgehalt von 0,7% und der dem Warmblüter-Ringer entsprechende von 0,9% lassen einen Unterschied in der Intensität der Adrenalinwirkung nicht mit Sicherheit feststellen. Auch Störungen des osmotischen Gleichgewichtes durch Zusatz relativ großer Kochsalzmengen heben die

Adrenalinwirkung nicht auf. Selbst eine Konzentration von 1,4 % Kochsalz schwächt die Wirkung von Adrenalin 1 : 500000 nur ab, ohne sie zu beseitigen, wie der folgende Versuch zeigt.

Versuch 3.

Kleiner Frosch. 3. XII. 13. Durchspülung von der Vena abdominalis.

A	Ringer	0 mg Zucker
B	Ringer mit einem Kochsalzgehalt von 1,2 % + A 1 : 500000,	0,6 » »
C	Ringer mit einem Kochsalzgehalt von 0,7 % (Kaltblüter-Ringer) + A 1 : 500000	1,0 » »
D	Ringer mit einem Kochsalzgehalt von 0,9 % (Warmblüter-Ringer) + A 1 : 500000	1,1 » »

Erst eine weitergehende Erhöhung der Kochsalzkonzentration auf einen Gehalt von 1/2 Normal verhindert den Effekt von Adrenalin 1 : 1000000.

Versuch 4.

Großer Frosch. 27. I. 13. Durchströmung des Splanchnikusgebietes.

					Zucker
A	Ringer	50 ccm	in	4′5″	negativ
B	» mit einem Gehalt von 1/2 n-NaCl	24 ccm [1])	»	4′5″	»
C	» » » » » 1/2 n-NaCl	16,5 ccm	»	4′5″	»
D	» » » » » 1/2 n-NaCl + A 1 : 1000000	4 ccm	»	4′5″	»
G	Ringer	2 ccm	»	4′5″	positiv

In diesem Versuch sieht man, daß nachträgliche Durchspülung mit gewöhnlichem Ringer ohne Adrenalinzusatz die vorher gehemmte Adrenalinwirkung zum Durchbruch kommen läßt, wogegen der vasokonstriktorische Effekt des Adrenalins auch in der Ringerlösung mit n/2-Kochsalzgehalt deutlich ausgesprochen ist. Die Erscheinung, daß nach Fortlassen einer die zuckermobilisierende Wirkung des Adrenalins hemmenden Substanz Durchspülung mit bloßer Ringerlösung ohne Adrenalinzusatz nunmehr Zucker in der Flüssigkeit erscheinen läßt, haben wir häufig beobachtet. Sie zeigt die leichte Reversibilität des Hemmungsvorgangs, der offenbar nicht auf Läsion der Leberzellen durch die zugesetzte Substanz, sondern auf einem echten Antagonismus der letzteren gegenüber Adrenalin beruhen muß.

Noch stärkere Erhöhung des Kochsalzgehaltes auf 3/4 Normal scheint auch die Wirkung des Adrenalins auf die Gefäße des Splanchnikusgebietes aufzuheben, wie aus dem folgenden Versuch hervorgeht.

1) Stark eiweißhaltig.

Versuch 5.

27. I. 13. Durchströmung des Splanchnikusgebietes.

		Zucker
A Ringer	20 ccm in 6′	negativ
B Ringer mit einem Gehalt von $^3/_4$ n-NaCl + A 1:1000000	20 ccm » 6′	»
C Ringer	10 ccm 6′	schwach positiv

Hier gilt auch bezüglich der Gefäßwirkung dasselbe, was vorhin bezüglich des Nacheffektes gesagt wurde.

B. Kaliumchlorid.

Weiter wurde die spezifische Ionenwirkung verschiedener Kationen dem Adrenalin gegenüber untersucht in der Weise, daß die Wirkung der entsprechenden Chloride mit der eines äquimolekularen Zusatzes von Kochsalz verglichen wurde.

Allerdings leiden alle derartigen Vergleichsversuche, bei denen es auf Unterschiede in den Quantitäten des abgegebenen Zuckers ankommt, an dem Umstande, daß auch in ein und demselben Versuch die Leber auf gleichen Adrenalinreiz ungleich reagieren kann. Manchmal nehmen nach einiger Zeit die abgegebenen Zuckermengen ab, manchmal wiederum lassen sie im Laufe des Versuchs eine ansteigende Tendenz erkennen. Am beweisendsten sind daher bei allen Hemmungsversuchen jene, bei denen eine komplette Hemmung oder gar keine Beeinflussung zutage tritt, während man sich sonst auf den gleichsinnigen Verlauf mehrerer Versuche verlassen muß.

Versuch 5a.

Mittlerer Frosch. 2. V. 14. Durchströmung von der Vena abdominalis.

	Zucker
A Ringer	0 mg
B R. + 0,32 % KCl + A. 1 : 500000,	0,5 »
C R. + 0,25 % NaCl + A. 1 : 500000	0,9 »

Der Vergleich von Kaliumchlorid und Natriumchlorid in äquimolekularen Mengen zeigt demnach, daß dem Kaliumion eine schwach hemmende Wirkung auf die Adrenalin-Leberwirkung zukommt. Auch die Zuckerverbrennung seitens des überlebenden Warmblüterherzens wird nach einer Mitteilung von O. Loewi (53) durch Kalisalze herabgesetzt.

C. Ammoniumchlorid.

Den Ammonsalzen kommt eine deutlich hemmende Wirkung zu.

Versuch 6.

Kleiner Frosch. 5. XII. 13. Durchströmung von der Vena abdominalis.

		Zucker
A	Ringer	0 mg
B	R. + 0,25 % NH_4Cl + A. 1:500000	0,4 »
C	R. + 0,25 % NaCl + A. 1 : 500000	0,9 »
D	Ringer + A. 1 : 500000	1,2 »

Versuch 7.

Großer Frosch. 20. I. Durchströmung des Splanchnikusgebietes.

			Zucker
A	Ringer	50 ccm in 4′45″	negativ
B	Ringer	48 ccm » 4′45″	»
C	Ringer + Ammonchlorid 0,5 % + A. 1 : 200000	44 ccm » 4′45″	»
D	Ringer	33 ccm »	positiv

Die hemmende Wirkung des Ammonsalzes an der Froschleber kann man vielleicht zu älteren Erfahrungen über den Einfluß dieser Salze auf den Glykogenstoffwechsel des Warmblüters in Beziehung bringen. Röhmann (14) sah nach Verfütterung von Ammonkarbonat Anhäufung von Glykogen in der Leber von Kaninchen, und eine gleiche Wirkung schreibt Nebelthau (15) verschiedenen anderen Ammonsalzen zu. Es wäre denkbar, daß der Mechanismus dieser sonderbaren Tatsache so zu verstehen ist, daß normale nervöse Reize sympathischer Natur auf die Leberzellen durch die Ammonsalze eine Hemmung erfahren und so das Glykogen in der Leber vor dem Abbau bewahrt wird.

D. Kalziumchlorid.

Kalzium hemmt in einer Konzentration von 0,1 % (auf das Chlorid berechnet) komplett Adrenalin 1 : 500000.

Versuch 8.

Kleiner Frosch. 21. I. 14. Durchströmung von der Vena abdominalis.

		Zucker
A	Ringer	0 mg
B	R. + 0,1 % $CaCl_2$	0 »
C	R. + 0,1 % $CaCl_2$ + A. 1 : 500000	0 »
D	Ringer	0 »

Versuch 8a.

21. II. 1913. Durchströmung des Splanchnikusgebietes.

		Zucker
A	Ringer	negativ
B	R. + 0,25 % $CaCl_2$ + A. 1 : 200000	»
C	R. + 0,25 % $CaCl_2$ + A. 1 : 200000	»
D	Ringer	positiv

Schon von anderer Seite wurde auf die hemmende Wirkung des Kalziums gegenüber Adrenalin hingewiesen (Ehrmann 16).

E. Magnesiumchlorid.

Während die bisher untersuchten Salze die normalen Komponenten der Ringerlösung darstellen, ist Magnesium in den üblichen Nährlösungen nicht enthalten, wohl aber in der für manche Zwecke besonders geeigneten Tyrodeschen Lösung. Wir haben nun gefunden, daß die Tyrodesche Lösung zur Zeit der mittleren Empfindlichkeit der Frösche (November bis Mitte März) für unsere Zwecke nicht geeignet ist, da sie Adrenalinkonzentrationen bis zu 1 : 1000000 in ihrer zuckertreibenden Wirkung hemmt. Die besonders empfindlichen Froschlebern in der Zeit von Mitte März ab werden jedoch durch den Magnesiumgehalt der Tyrodeschen Lösung gegen schwache Adrenalinlösungen nicht resistent.

Versuch 9.

Mittlerer Frosch. 13. XII. 12. Durchströmung des Splanchnikusgebietes mit Tyrodescher Lösung.

		Zucker
A	Tyrode	negativ
B	Tyrode	»
C	Tyrode + A. 1 : 1 000 000	»
D	Ringer	positiv

Größere Magnesiummengen hemmen jedoch auch in der Zeit der gesteigerten Empfindlichkeit.

Versuch 10.

Großer Frosch. 16. V. 13. Durchströmung von der Vena abdominalis.

		Zucker
A	Ringer + 0,06 % $MgCl_2$	0 mg
B	R. + 0,06 % $MgCl_2$ + A. 1 : 500000	0 »
C	R. + A. 1 : 5000000	1,4 »

Auch die Magnesiumwirkung ist, wie der Versuch zeigt, reversibel. Die Hemmungswirkung des Magnesiums ist nicht verwunderlich, da dasselbe ja sämtliche nervösen Funktionen hemmend zu beeinflussen scheint, wie aus den Untersuchungen von Meltzer, Schütz u. a. hervorgeht.

F. Chlorbaryum.

Neubauer (12) fand, daß intravenöse Dauerinfusion von 0,1 %iger Chlorbaryumlösung bei gleichzeitiger Vasokonstriktion zu Glykosurie

führt. An der isolierten Froschleber macht Durchströmung mit Chlorbaryum in der Konzentration von 1 ‰ keinen Zucker, sondern hemmt die Adrenalinwirkung.

Versuch 11.

Mittlerer Frosch. 18. XII. 13. Durchspülung des Splanchnikusgebietes.

		Flüssigkeitsmenge	Zucker
A	Ringer	25 ccm in 4′	negativ
B	Ringer + Baryumchlorid 1 ‰	11 ccm » 4′	»
C	Ringer + Baryumchlorid 1 ‰ + A 1 : 1000000	4 ccm » 4′	»

G. Säuren.

Nach Elias (17) führen verhältnismäßig geringe Säuremengen bei Hunden und Kaninchen zu Hyperglykämie und Glykosurie. Die Säure wirkt hierbei direkt auf die Leber, wie aus Durchblutungsversuchen an Schildkrötenlebern hervorgeht, bei denen der Glykogengehalt der durchspülten Leberlappen abnahm und Glykogen in der Durchströmungsflüssigkeit nachweisbar wurde[1]. In unseren Versuchen haben wir niemals Zucker in der Durchströmungsflüssigkeit erscheinen sehen, wenn wir soviel Säure der Ringerlösung zusetzten, daß ihre Reaktion gegen Lakmus deutlich sauer wurde. Da wir bei diesen Konzentrationen, die mit denen von Elias ungefähr übereinstimmen, immer starke Biuretreaktion der Durchspülungsflüssigkeit erhielten, ist das Freiwerden von Glykogen wahrscheinlich durch Zerstörung der Leberzellen bedingt. Damit steht auch in Einklang, daß in unseren Versuchen die Adrenalinwirkung irreversibel durch den Säurezusatz gehemmt wird.

Versuch 12.

Mittlerer Frosch. 30. I. 13. Durchströmung des Splanchnikusgebietes.

			Zucker
A	Ringer	9 ccm in 5′	negativ
B	90 Ringer + 10 ccm n/20 HCl	16 ccm » 5′	»
C	Ringer	8 ccm » 5′	»

Versuch 13.

Mittlerer Frosch. 30. I. 13. Durchströmung des Splanchnikusgebietes.

		Zucker
A	Ringer	negativ
B	90 Ringer + 10 ccm n/20 HCl	»
C	90 Ringer + 10 ccm n/20 HCl + A 1 : 1000000	»

1) Ob bei Elias neben Glykogen auch Zucker in der Spülflüssigkeit erschien, ist nicht angegeben.

2) Opaleszent, eiweißhaltig.

Versuch 14.

Mittlerer Frosch. 23. I. 13. Durchströmung des Splanchnikusgebietes.

			Zucker
A Ringer	24 ccm	in 5′29″	negativ
B 90 R. + 10 ccm n/10 H_2SO_4	36 ccm [1])	» 5′29″	»
C 90 R. + 10 ccm n/10 H_2SO_4 + A. 1:1000000	20 ccm [1])	» 5′29″	»
D Ringer			»

Versuch 15.

Mittlerer Frosch. 28. I. 14. Durchströmung von der Vena abdominalis.

	Zucker
A Ringer	0
B 90 Ringer + 10 ccm n/10 HCl	0
C 90 R. + 10 ccm n/10 HCl + A. 1 : 500000	0
D 90 R. + 10 ccm n/10 HCl + Pituitrin 2 %	0

Wurden aber der Ringerlösung nur geringe Säuremengen zugefügt, so daß es nicht zum Auftreten saurer Reaktion gegen Lackmus, sondern nur zu einer Verminderung der Alkaleszenz kam, so war der Effekt ein ganz anderer.

Versuch 15a.

8. V. 14. Durchströmung von der Vena abdominalis.

	Zucker
A Ringer	0 mg
B 100 ccm R. + 1 ccm n/10 HCl	0,6 »
C 100 ccm R. + 1 ccm n/10 HCl + A 1 : 500000	2,7 »
Dann 10 Minuten mit Ringer durchspült	
D R. + A. 1 : 500000	1,6 »

Versuch 15b.

12. V. 14. Durchströmung von der Vena abdominalis.

	Zucker
A Ringer	0 mg
B 100 ccm R. + 1 ccm n/10 HCl	1,4 »
C 100 ccm R. + 1 ccm n/10 HCl + A 1 : 500000	4,8 »
Dann 10 Minuten mit Ringer durchspült	
D R. + A. 1 : 500000	2,2 »

In den beiden mitgeteilten Versuchen bewirkt also der Zusatz der geringen Säuremenge schon ohne Adrenalin das Erscheinen von Zucker in der Durchströmungsflüssigkeit. Die nachfolgende Säure-Adrenalin-

1) Die aus der Leber abtropfende Flüssigkeit opaleszent, enthält Eiweiß.

wirkung erscheint gegenüber der Wirkung von Adrenalin in reinem Ringer sehr beträchtlich verstärkt. Auch diese Versuche sprechen gleich denen von Elias für wichtige Beziehungen zwischen der H-Ionenkonzentration der Blutflüssigkeit und dem Glykogenstoffwechsel der Leber.

H. Alkali.

N/100 (etwa 0,5 ‰) Natriumkarbonat scheint die Adrenalinwirkung abzuschwächen, wenn auch nicht aufzuheben. An sich wirkt es nicht zuckertreibend.

Versuch 16.

Großer Frosch. 23. I. 13. Durchströmung des Splanchnikusgebietes.

				Zucker
A	Ringer	40 ccm	in 5′ 30″	negativ
B	90 R. + 10 ccm n/10 Na_2CO_3	11 »	» 5′ 30″	negativ
C	90 R. + 10 ccm n/10 Na_2CO_3 + A 1 : 200000	1 »	» 5′ 30″	schwach positiv
D	Ringer	35 »	» 5′ 30″	stark positiv.

I. Indifferente Narkotika.

(Urethan, Äther.)

Die Wirkung des Äthers ist verschieden je nach der angewendeten Konzentration. Geringe Mengen üben eine schwach hemmende Wirkung auf Adrenalin aus, ohne an sich zuckermobilisierend zu wirken.

Versuch 17.

Mittlerer Frosch. 16. XII. 12. Durchströmung des Splanchnikusgebietes.

		Flüssigkeitsmenge	in Minuten:	Zucker
A	Ringer	50 ccm	4′ 36″	negativ
B	»	47 »	4′ 36″	»
C	R. + 0,5 % Äther	50 »	4′ 36″	»
D	R. + 0,5 % Äther + A. 1 : 1000000	8 »	4′ 36″	»
E	Ringer	22 »	4′ 36″	positiv.

Versuch 18.

Mittlerer Frosch. 27. I. 14. Durchströmung von der Vena abdominalis.

		Zucker
A	Ringer	0 mg
B	R. + 0,5 % Äther	0 »
C	R. + 0,5 % Äther + A 1 : 1000000	0,7 »
	Dann 10 Minuten mit Ringer durchspült	
D	R. + A. 1 : 1000000	1,0 »

Versuch 19.

Mittlerer Frosch. 24. I. 14. Durchströmung von der Vena abdominalis.

		Zucker
A	Ringer	0 mg
B	R. + 0,4 % Äther	0 »
C	R. + 0,4 % Äther + 1 : A 500000	1,1 »
	5 Minuten Ringer durchspült	
D	R. + A. 1 : 500000	1,4 »

Höhere Ätherkonzentrationen (2 %) wirken jedoch an sich zuckermobilisierend (vgl. S. 290).

Dem Urethan kommt in 1 %iger Lösung eine weit stärkere Hemmungswirkung auf die Adrenalinzuckerausschwemmung als dem Äther zu.

Versuch 20.

Kleiner Frosch. 30. IV. 13. Durchströmung von der Vena abdominalis

		Zucker
A	Ringer	0,7 mg
B	R. + 1 % Urethan	0 »
C	R. + 1 % Urethan + A. 1 : 200000	0 »
	Dann 5 Minuten mit reinem Ringer durchströmt	
D	R. + A. 1 : 200000	1,1 mg

Am intakten Tier wird allerdings nach Underhill (18) durch Urethannarkose das Zustandekommen einer Adrenalinglykosurie begünstigt. Hier dürfte möglicherweise eine asphyktische Komponente mitspielen, ähnlich wie bei der Ätherglykosurie der Kaninchen, welche die Zuckerausscheidung erleichtert und die bei der isolierten Leberdurchströmung in Wegfall kommt. Diese Divergenz der Versuchsresultate (Äther in kleinen Dosen die Adrenalinwirkung hemmend, in größeren Dosen selbst zuckermobilisierend, Urethan am isolierten Organ hemmend, am intakten Tier die Adrenalinglykosurie begünstigend) findet ihre Parallele auch in den Literaturangaben über Beeinflussung von Glykosurien durch Narkotika. So fanden Eckhardt (19), E. Neubauer (12) und Starkenstein (20) nach Chloralisierung Hemmung der Zuckerstichglykosurie, während andererseits Jakobsen (21) umgekehrt eine Verstärkung der Zuckerstich- und Adrenalinglykosurie bei tiefchloralisierten Kaninchen beobachtete. Nach Starkenstein

begünstigen ganz allgemein Narkotika in schwacher Konzentration das Zustandekommen von Glykosurie und hemmen sie in starken Konzentrationen.

K. Narkotische Alkaloide.

Morphium hebt die Adrenalinwirkung nicht auf (nur qualitativ untersucht), Papaverin bedingt eine merkliche Abschwächung derselben.

Versuch 21.

Großer Frosch. 19. XII. Durchströmung des Splanchnikusgebietes.

		Flüssigkeitsmenge	in Minuten	Zucker
A	Ringer	31 ccm	7	negativ
B	R. + Morph. muriat. 0,02 %	35 »	7	»
C	R. + Morph. muriat. 0,02 % + A. 1 : 1000000	11 »	7	stark positiv

Versuch 22.

Mittlerer Frosch. 4. III. 14. Durchströmung von der Vena abdominalis.

		Zucker
A	Ringer	0 mg
B	R. + 0,01 % Papaverin. hydrochlor.	0 »
C	R. + 0,01 % Papaverin. hydrochlor. + A. 1 : 500000	1 »
	Dann 5 Minuten mit Ringer durchströmt	
D	R. + A. 1 : 500000	2,5 »

Berichte über günstige Beeinflussung des menschlichen Diabetes durch Opiate finden sich schon in der älteren Literatur (vgl. dazu Kaufmann (22) u. a.). Ferner sind hier die experimentellen Untersuchungen von Freund und Popper (23) anzuführen, nach denen der Glykogenansatz bei Einfuhr von Zucker in eine Darmvene durch gleichzeitige Opiumzufuhr begünstigt wird.

L. Salizylsaures Natrium.

Natrium salicylicum hemmt die Adrenalinwirkung der Froschleber nicht.

Versuch 23.

Großer Frosch. 20. XII. 12. Durchströmung des Splanchnikusgebietes.

		Flüssigkeitsmenge	in Minuten	Zucker
A	Ringer	50 ccm	4′ 20″	negativ
B	»	50 »	4′ 20″	»
C	R. + Natr. salicyl. 1 %	36 »	4′ 20″	»
D	R. + Natr. salicyl. 1 % + A. 1 : 1000000	27 »	4′ 20″	stark positiv

Diese Substanz wurde untersucht einerseits mit Rücksicht auf die therapeutische Verwendung der Salizylate beim menschlichen Diabetes, andererseits wegen der Angabe von Starkenstein (20), daß auch die Adrenalinglykosurie durch Salizylate eine Abschwächung erfährt.

M. Wittepepton.

Wittepepton[1]) übt einen stark hemmenden Effekt auf die Adrenalinwirkung aus.

Versuch 24.

Großer Frosch. 14. I. Durchströmung des Splanchnikusgebietes.

				Zucker
A	Ringer	24,5 ccm	in 8′21″	negativ
B	R. + Wittepepton 2 % + A. 1 : 1000000	14 »	» 8′21″	»
C	R. + Wittepepton 2 % + A. 1 : 200000	20 »	» 8′21″	»

Versuch 25.

Mittlerer Frosch. 3. II. 13. Durchströmung von der Vena abdominalis.

		Zucker
A	Ringer	negativ
B	R. + 2 % Wittepepton	»
C	R. + 2 % Wittepepton + A. 1 : 500000	»
D	R. + 2 % Wittepepton + A. 1 : 500000	»
E	R. + 2 % Wittepepton + A. 1 : 200000	»
F	R. + 2 % Wittepepton + A. 1 : 200000	»

Diese hemmende Wirkung steht im Einklang damit, daß gewisse sympathische Nervenendigungen (Submaxillarspeicheldrüse, akzelerierende Herznerven, Uterusnerven) durch vorausgeschickte Injektion von Wittepepton ihre Erregbarkeit dem Adrenalin gegenüber verlieren. (Fröhlich und Pick 25.) Eine hemmende Wirkung des Peptons auf die Adrenalinglykosurie wird von Glässner und Pick (26) angegeben.

N. Pankreasextrakt.

Wir haben Versuche mit Extrakten von Hunde- und Katzenpankreas angestellt. Leider sind die Resultate nicht uniform ausgefallen. Während in einigen Versuchen eine hemmende Wirkung der untersuchten nativen und gekochten Organextrakte zutage trat, blieb in anderen diese Hemmung aus, ja in einem Versuche (Hundepankreas) erschien nach Durchleitung des Extraktes direkt Zucker in der Spülflüssigkeit. Die Notiz in unserer vorläufigen Mitteilung über hemmende Wirkung des Pankreasextrakts (Punkt 6) hat daher durch

1) Obwohl nach Rosenblatt (24) Pepton die Zuckerbestimmung nach Bertrand nicht stören soll, haben wir dasselbe doch vor der Reduktion mit Zinksulfat ausgefällt.

unsere wiederholten Versuche eine Korrektur zu erfahren. Versuche mit Froschpankreasextrakten sollen noch unternommen werden. Derartige inkonstante Versuchsergebnisse stehen in der Frage über den Einfluß von Pankreasextrakt auf Glykosurie und Glykogenstoffwechsel nicht vereinzelt dar (vgl. dazu Freund und Popper 23), welche die Unregelmäßigkeit der Resultate auf verschiedene Funktionszustände des Pankreas zurückführen).

O. Anderweitige Substanzen ohne Einfluß auf die Adrenalinwirkung.

Pilokarpin, Atropin, Histamin, Coffein ergaben keinen Einfluß auf die zuckermobilisierende Potenz des Adrenalins.

P. Die spezifische Lähmung der sympathischen Lebernervenendigungen durch Ergotoxin.

Die von Dale entdeckte Wirkung des Ergotoxins, die fördernden (im positiven Sinne wirkenden) sympathischen Nervenendigungen elektiv zu lähmen und sie dadurch der Adrenalinwirkung zu verschließen, während die hemmenden (negativen) Adrenalinwirkungen z. B. sympathische Vasodilatatoren, Bronchodilatatoren usw. erhalten bleiben, hat auch Geltung für die Wirkung des Adrenalins auf den Kohlenhydratstoffwechsel. Nach Miculicich (27) hemmt vorhergehende Ergotoxininjektion die Adrenalinglykosurie vollständig und beeinflußt die Hyperglykämie hochgradig. Auch an der isolierten Froschleber konnten wir die lähmende Wirkung des Ergotoxins auf die sympathischen Lebernervenendigungen nachweisen.

Versuch 26.

Großer Frosch. 15. II. 13. Durchströmung des Splanchnikusgebietes.

				Zucker
A	Ringer	52 ccm	in 2 Min.	negat.
B	R. + Ergotoxin. phosphor. crystall. 0,005 %	43 »	» 2 »	»
C	R. + Ergotoxin. phosphor. crystall. 0,005 % + A. 1:200000	20 »	» 2 »	»
D	dasselbe	17 »	» 2 »	»
E	Ringer	17 »	» 2 »	Spur.

Versuch 27.

Mittlerer Frosch. 10. IV. 14. Durchströmung von der Vena abdominalis.

		Zucker
A	Ringer	0 mg
B	R. + 0,01 % Ergotoxin. phosphor.	0 »
C	R. + 0,01 % Ergotoxin. phosphor. + A. 1 : 500000	0 »
D	R. + A. 1 : 500000	0,6 »
	Dann 5 Minuten mit Ringer durchströmt	
E	R. + A. 1 : 500000	1,1 »

Wie Versuch 27 zeigt, wirkt Ergotoxin nur dann komplett hemmend, wenn es gleichzeitig mit Adrenalin appliziert wird. Eine vorhergehende Ergotoxineinwirkung schwächt zwar nachträglichen Adrenalineffekt ab, hebt ihn aber nicht völlig auf. Gelegentlich macht Ergotoxin selbst etwas Zucker. (Versuch 38.)

II. Die zuckermobilisierende Wirkung anderer Substanzen.

1. Chrom- und Uransalze.

Bekanntlich führen die beiden Nierengifte Uran und Chrom nach subkutaner Injektion mit großer Regelmäßigkeit zum Auftreten von Zucker im Harn, eine Glykosurie, die von verschiedenen Autoren als renale aufgefaßt wird. Pollak (29) konnte zwar neue sichere Beweise für die renale Natur der Uranglykosurie erbringen, nimmt aber daneben wegen der in bestimmten Stadien der Uranvergiftung nicht selten auftretenden Hyperglykämie eine zweite, hepatale Komponente an. Wir haben es daher nicht unterlassen, die direkte Einwirkung von Uransalzen auf die Froschleber zu studieren, und der positive Ausfall des Versuches spricht ebenfalls für eine Beteiligung der Leber bei der Uranglykosurie.

Versuch 28.

Großer Frosch. 26. IV. 13. Durchströmung von der Vena abdominalis.

	Zucker
A Ringer	0,7 mg
B Ringer + Uranylnitrat 0,1 %	1,5 »

Versuch 29.

Großer Frosch. 8. I. 13. Durchströmung des Splanchnikusgebietes.

	Zucker
A Ringer	negativ
B R. + Uranylnitrat 0,02 %	positiv

Kossa (30), der zuerst die Chromglykosurie beschrieben hat, hielt sie für eine rein renale Form des Diabetes. Pollak (28) fand dagegen gelegentlich bei Kaninchen auch Hyperglykämie nach subkutaner Injektion von chromsaurem Kali. Die Versuche mit Chromsalzen an der Froschleber ergaben ein negatives Resultat.

Versuch 30.

Mittlerer Frosch. 13. I. 13. Durchströmung des Splanchnikusgebietes.

	Zucker
A Ringer	negativ
B R. + Kal. chromic. 0,025 %	»

Versuch 31.

Kleiner Frosch. 7. II. 14. Durchströmung von der Vena abdominalis.

		Zucker
A	Ringer	0 mg
B	R. + 0,1 % Kal. chromic.	0 »

2. Die Wirkung der Nitrite.

Hoffmann (31) beschrieb als erster Glykosurie bei Kaninchen nach Injektion von Amylnitrit, die aber nach Erfahrungen von L. Pollak inkonstant ist. Zusatz von Nitrit (Amylnitrit oder Natrium nitrosum) führt auch bei der isolierten Froschleber zu einer schwachen Zuckermobilisierung. Die mit Benutzung des Splanchnikuskreislaufes angestellten Versuche zeigen die gleichzeitige Beeinflussung der Gefäße im Sinne einer Vasodilatation.

Versuch 32.

Mittlerer Frosch. 10. XII. 12. Durchströmung des Splanchnikusgebietes.

		Zucker
A	Ringer	negativ
B	Ringer	»
C	R. + Natr. nitros. 0,5 %	schwach positiv

Versuch 33.

Mittlerer Frosch. 17. XII. 12. Durchspülung des Splanchnikusgebietes.

	Flüssigkeitsmenge	in Minuten	Zucker
A Ringer	25 ccm	5′ 15″	negativ
B R. + 0,5 % Natr. nitros.	37 »	5′ 15″	schwach positiv

Versuch 34.

Mittlerer Frosch. 8. I. 13. Durchströmung des Splanchnikusgebietes.

		Zucker
A Ringer	11,5 ccm in 6′	negativ
B R. + Natrium nitros 1 %	26 » » 6′	schwach positiv

Versuch 35.

Mittlerer Frosch. 14. I. 13. Durchströmung des Splanchnikusgebietes.

		Zucker
A	Ringer	negativ
B	Ringer mit Amylnitrit bis zur Sättigung geschüttelt	positiv
C	Ringer » » » » » »	»

3. Die Wirkung der Ketonsäuren.

O. Neubauer (32) hat gezeigt, daß der Abbau der Fettsäuren und Aminosäuren über die Ketonsäuren als Zwischenprodukt erfolgt. Die zahlreichen Tatsachen, die bereits über die Beziehungen von Fettsäuren und Aminosäuren zum Auf- und Abbau von Kohlehydraten vorliegen, haben auch das Interesse an der Rolle, welche den Ketonsäuren beim Kohlehydratstoffwechsel zufällt, wachgerufen. Diesbezügliche Tierversuche hat zunächst Paul Mayer (33) angestellt und bei Kaninchen durch subkutane Injektion von Brenztraubensäure Hyperglykämie und Glykosurie erzeugt. Ringer (34) sowie Dakin und Janney (35) haben am Phloridzinhund sowie am diabetischen Menschen nach Zufuhr von Brenztraubensäure Extraglukose festgestellt, Versuche, denen allerdings von anderer Seite (Barrenscheen, P. Mayer) keine Beweiskraft zuerkannt wird. Die amerikanischen Autoren halten einen direkten Übergang von Brenztraubensäure in Glukose im Tierkörper für erwiesen, während P. Mayer für seine Versuche die Frage offen läßt, ob es sich um Transformation der Säure in Glukose oder lediglich um eine toxische Glykosurie handelt.

Wir haben, in der Hoffnung zu dieser Frage einen Beitrag liefern zu können, auch mit Brenztraubensäure Durchspülungsversuche angestellt. Ein direkter Übergang dieser Substanz in Traubenzucker erschien bei unserer Versuchsanordnung von vornherein unwahrscheinlich, wenn man den langsamen Stoffwechsel der Kaltblüterleber und die niedere Temperatur, bei der wir arbeiteten, bedenkt. Auch haben Parnas und Baer (3) bei Durchspülung der isolierten Schildkrötenleber mit brenztraubensaurem Natrium keinen Glykogenansatz feststellen können. Wie die folgenden Versuche zeigen, erhält man regelmäßig bei Durchströmung der Froschleber mit Brenztraubensäure Zucker, und zwar ganz in gleicher Weise wie nach der Anwendung von Adrenalin innerhalb weniger Minuten nach Beginn der Infusion dieser Substanz. Daraus allein kann schon geschlossen werden, daß der gebildete Zucker durch Glykogenabbau als Folge des toxischen Reizes der Brenztraubensäure entstanden ist und nicht ein Aufbauprodukt aus dieser Substanz darstellt. Weitere Beweise für diese Auffassung siehe in der Zusammenfassung.

Versuch 36.

Mittlerer Frosch. 22. I. 13. Durchströmung des Splanchnikusgebietes.

			Zucker
A	Ringer	36 ccm in 3′30″	negativ
B	R. + Brenztraubensäure 1 %[1]	38 » » 3′30″	positiv

1) Mit Natronlauge unter starker Kühlung genau neutralisiert.

Versuch 37.

Großer Frosch. 29. I. 13. Durchströmung des Splanchnikusgebietes.

		Zucker
A Ringer	44 ccm in 3′45″	negativ
B R. + 1 % Brenztraubensäure [1]	65 » » 3′45″	stark positiv

Interessanterweise kann bei gleichzeitiger Ergotoxindurchleitung die Wirkung der Brenztraubensäure aufgehoben werden.

Versuch 38.

Mittlerer Frosch. 12. II. 14. Durchströmung von der Vena abdominalis.

	Zucker
A Ringer	0
B R. + Ergotoxin. phosphor. 0,01 %	0,3 mg [2]
C R. + Ergotoxin. phosphor. 0,01 % + 0,5 % brenztraubensaures Natrium	0,3 »
D Ringer + 0,5 % brenztraubensaures Natrium	1,5 »

Nach dem positiven Ausfall der Versuche mit Brenztraubensäure erschien es interessant, auch andere Ketonsäuren nach dieser Richtung zu untersuchen. Mit dem niedrigsten Homologen der Brenztraubensäure, der Glyoxylsäure hatten wir nur negative Resultate.

Versuch 39.

Großer Frosch. 11. IV. 13. Durchströmung von der Vena abdominalis.

	Zucker
A Ringer	negativ
B R. + 0,1 % Glyoxylsäure [3]	»

Versuch 39a.

Schildkröte. 16. IV. 13. Durchströmung von der linken Vena abdominalis.

	Zucker
A Ringer	0 mg
B R. + 0,1 % Glyoxylsäure [3]	0 »

Dagegen hatten wir mit einer Reihe von β-Ketonsäuren positive Resultate zu verzeichnen, und zwar mit Azetessigsäure, Oxalessigsäure (eigentlich einer α- und β-Ketonsäure) und Benzoylessigsäure.

1) Mit NaOH unter starker Kühlung neutralisiert.

2) Die Erscheinung, daß nach Durchströmung mit Ergotoxin allein kleine Zuckermengen auftreten, wurde einige Male beobachtet.

3) Mit NaOH neutralisiert.

Versuch 40.

Mittlerer Frosch. 13. III. 13. Durchströmung von der Vena abdominalis.

	Zucker
A Ringer	1,7 mg
B R. + 0,35 % azetessigsaures[1]) Natrium	3,9 »

Versuch 41.

Großer Frosch. 17. II. 13. Durchströmung des Splanchnikusgebietes.

		Zucker
A Ringer	55 ccm in 3′	negativ
B R. + 1 ‰ Oxalessigsäure[2])	48 » » 3′	positiv

Versuch 42.

Großer Frosch. 28. IV. 13. Durchströmung von der Vena abdominalis.

	Zucker
A Ringer	0 mg
B R. + Benzoylessigsäure[3]) 0,16 %	0,9 »

Anschließend daran haben wir wegen der zahlreichen genetischen Beziehungen, die zwischen Ketonsäuren, Oxysäuren und Aminosäuren bestehen, auch einige Repräsentanten dieser Gruppe untersucht, speziell da für manche derselben der Übergang in Zucker bzw. in Glykogen nachgewiesen ist. Milchsäure, die sowohl im Phloridzinversuche leicht in Zucker übergeht, als auch bei Durchspülung der Schildkrötenleber Glykogen bildet, läßt bei unserer Versuchsanordnung keinen Zucker in der Durchleitungsflüssigkeit erscheinen.

Versuch 43.

Großer Frosch. 15. IV. 13. Durchströmung von der Vena abdominalis.

	Zucker
A Ringer	0 mg
B R. + 0,25 % milchsaures[4]) Natrium	0 »
C R. + A 1 : 200000	1 »

1) Aus dem Ester nach Ceresole dargestellt.

2) Unter starker Kühlung mit NaOH neutralisiert. Das krystallisierte Präparat verdanken wir Herrn Doz. Dr. Kurt Meyer in München.

3) Wir verdanken das Präparat Herrn Doz. Dr. Kurt Meyer in München. Es wurde vorsichtig mit NaOH neutralisiert.

4) Inaktive Milchsäure von Kahlbaum.

Von Aminosäuren wurden Glykokoll und Alanin mit dem gleichen negativen Resultat untersucht:

Versuch 44.

Großer Frosch. 21. IV. 13. Durchströmung von der Vena abdominalis.

		Zucker
A	Ringer	0 mg
B	R. + 0,25 % Glykokollchlorhydrat	0 »
C	R. + 0,25 % Glykokollchlorhydrat + A. 1:200000	1,8 »
D	R. + A. 1 : 200000	1,6 »

Versuch 45.

Mittlerer Frosch. 31. I. 14. Durchströmung von der Vena abdominalis.

		Zucker
A	Ringer	0 mg
B	R. + 0,25 % Alanin-Chlorhydrat (Merck)	0 »

Beide Substanzen bilden auch bei der Durchspülung der isolierten Schildkrötenleber nach Grube kein Glykogen, während Zufuhr von Glykokoll und Alanin bei pankreasdiabetischen Hunden nach Embden und Salomon (36) die Zuckerausscheidung steigert und beide Körper, Glykokoll nach Röhmann (14), Alanin nach Neuberg und Langstein (37) bei Kaninchen zu Glykogenansatz führen.

Hier sei auch erwähnt, daß Glyzerin ein ausgesprochener Zuckerbildner an der isolierten Schildkrötenleber nach Grube, ein schwächerer an der isolierten Warmblüterleber nach Barrenscheen, sowie ein guter Zuckerbildner am phloridzinvergifteten Tier nach Cremer (38) und nach Höckendorf (39), ebenfalls bei unserer Versuchsanordnung versagt hat.

Versuch 46.

Mittlerer Frosch. 29. I. 14. Durchströmung von der Vena abdominalis.

		Zucker
A	Ringer	0 mg
B	R. + 0,25 % Glyzerin	0 »
C	R. + 0,5 % Glyzerin	0 »

4. Aether sulfuricus.

Es wurde bereits erwähnt, daß Äther, der in schwachen Konzentrationen die Adrenalinwirkung abschwächt, in starker Konzentration (2 %) selbst Zucker aus der Froschleber freimachen kann. Diese Wirkung erfährt sowohl durch Adrenalin wie durch Pituitrin eine weitere Zunahme.

Versuch 47.

Mittlerer Frosch. 22. I. 13. Durchströmung von der Vena abdominalis.

		Zucker
A	Ringer	0,4 mg
B	R. + 2 % Äther	1,3 »
C	R. + 2 % Äther + A. 1 : 500000	2,2 »
D	R. 2 % Äther + Pituitrin 2 %	2,6 »

Ergotoxin hemmt diese Ätherwirkung nicht.

Versuch 48.

Mittlerer Frosch. 8. II. 14. Durchströmung von der Vena abdominalis.

		Zucker
A	Ringer	0,6 mg
B	R. + Ergotoxin. phosphor. 0,005 %	0,8 »
C	R. + 2 % Äther + Ergotoxin 0,005 %	1,7 »
D	R. + 2 % Äther	1,8 »

Die hohe Konzentration an Äther, welche nötig ist, um aus der Froschleber Zucker zu erhalten (0,5 % ist noch ohne Wirkung), macht es wahrscheinlich, daß wir es hier mit einem nekrobiotischen Prozesse (Autolyse) zu tun haben. Der Vergleich mit den durch Äthierisieren beschleunigten proteolytischen Prozessen, wie sie in den Versuchen von Chiari (40) vorliegen, liegt nahe. Bang (7) fand bei seiner Versuchsanordnung schon bei einer Ätherkonzentration von 0,5 % Verstärkung der spontanen Zuckerbildung.

5. Die Hypophysensubstanzen.

Eine größere Versuchsreihe hat ergeben, daß verschiedene wirksame Hypophysenpräparate (Pituglandol von Hoffmann-Laroche, Pituitrin Parke-Davis, Hypophysinum sulfuricum crystallisatum Höchst) regelmäßig Zucker aus der Froschleber in Freiheit setzen. Die ausgeschwemmten Zuckermengen sind bei Pituglandol und Pituitrin recht beträchtlich und halten sich innerhalb der Größenordnung, die wir bei guter Adrenalinwirkung in den von uns angewendeten Konzentrationen gefunden haben. Bei Hypophysinum sulfuricum sind sie geringer.

Versuch 49.

Großer Frosch. 16. XII. 13. Durchströmung von der Vena abdominalis.

		Zucker
A	Ringer	0 mg
B	R. + 2 % Pituglandol	1,5 »

Versuch 50.

Großer Frosch. 9. I. 14. Durchströmung des Splanchnikusgebietes

		Zucker
A	Ringer	0,2 mg
B	R. + 2 % Pituglandol	1,6 »
C	R. + 2 % Pituglandol + A. 1 : 500000	2,0 »

Versuch 51.

Großer Frosch. 8. I. 14. Durchströmung von der Vena abdominalis.

		Zucker
A	Ringer	0 mg
B	Ringer + 2 % Pituglandol + 0,005 % Ergotoxin. phosphor.	0,9 »
C	R.	0,4 »
D	R. + 2 % Pituglandol	1,0 »

Versuch 52.

Großer Frosch. 12. I. 14. Durchströmung von der Vena abdominalis.

		Zucker
A	Ringer	0 mg
B	R. + 2 % Pituitrin (Parke Davis)	1,4 »

Versuch 53.

Großer Frosch. 17. I. 14. Durchströmung von der Vena abdominalis.

		Zucker
A	Ringer	0,3 mg
B	R. + Ergotoxin. phosphor. 0,005 %	0 »
C	R. + Ergotoxin. phospsor. 0,005 % + Pituitrin 2 %	1,7 »

Versuch 54.

Kleiner Frosch. 20. I. 14. Durchströmung von der Vena abdominalis.

		Zucker
A	Ringer	0 mg
B	R. + 0,0025 % Atropin. sulf.	0 »
C	R. + 0,005 % Atropin. sulf. + Pituitrin 2 %	0,6 »
D	R.	0 »
E	R. + 2 % Pituitrin	0,4 »

Versuch 55.

Großer Frosch. 14. I. 14. Durchströmung von der Vena abdominalis.

		Zucker
A	Ringer	0 mg
B	R. + 0,02 % Hypophysin. sulfur.	0,5 »

Die aus dem Hinterlappen der Hypophyse gewonnenen wirksamen Präparate Pituglandol, Pituitrin und Hypophysinum sulfur. verhalten sich demnach bezüglich der Zuckermobilisierung aus der Froschleber sehr ähnlich dem Adrenalin[1]). Von diesen unterscheidet sich die Hypophysenwirkung jedoch prinzipiell durch den Umstand, daß Ergotoxin ihre Wirkung nicht aufhebt. Man kann also schließen, daß Adrenalin- und Hypophysensubstanzen in der Froschleber verschiedene Angriffspunkte haben müssen. Der von Fröhlich und Pick (41) betonte Antagonismus beider Substanzen an manchen Organen (z. B. Bronchialmuskeln, Froschblutgefäße) besteht demnach für die Leber nicht. Von der Annahme ausgehend, daß die Hypophysensubstanzen möglicherweise aus der Leber Zucker durch Erregung eventuell vorhandener parasympathischer (autonomer) Nervenendigungen in Freiheit setzen könnten, haben wir untersucht, ob Atropin ihre Wirkung modifizieren kann. Wie Versuch 54 zeigt, ist dies nicht der Fall.

Ebensowenig vermag das autonome Reizgift Pilokarpin aus der Froschleber Zucker zu mobilisieren.

Daß Hypophysensubstanzen nach subkutaner Injektion Glykosurie veranlassen können, wird von einzelnen Autoren, wie Borchardt (42), Claude, Baudoin und Porak (43) angegeben, von anderen bestritten.

Schließlich sei erwähnt, daß Mittel wie Coffein und Morphium an der Froschleber ohne Wirkung sind, was mit der Vorstellung über den zentralen Ursprung der Coffein- bzw. Morphinglykosurie in gutem Einklang steht.

Endlich haben wir auch einen Versuch mit Phloridzindurchleitung angestellt. Obwohl ein renaler Angriffspunkt für das Phloridzin sichersteht, ist eine gleichzeitige Wirkung auf die Leber nicht auszuschließen. Grube (45) wenigstens fand in Durchströmungsversuchen an der Schildkrötenleber Abnahme des Glykogens nach Phloridzin (von Schöndorf 46 bestritten). Wir selbst sahen nach Durchleitung einer 0,1 ‰igen und 0,5 ‰igen Phloridzinlösung in der

1) Die Angabe in unserer vorläufigen Mitteilung, daß Pituglandol die Adrenalinwirkung hemmt, ist sonach richtig zu stellen. Das Präparat, mit dem wir damals arbeiteten und das die hemmende Wirkung zeigte, war an sich kein Zuckermobilisator. Da wir später bei allen untersuchten Präparaten konstant positive Resultate erhielten, ist dieses abweichende Verhalten wahrscheinlich einer zufälligen Minderwertigkeit des Präparates zuzuschreiben. Derartigen Zufällen ist man bei Verwendung von Organextrakten stets ausgesetzt, wie ja auch unsere mitgeteilten Versuche mit Pankreasextrakt beweisen.

Durchströmungsflüssigkeit Zucker auftreten. Doch sind die erhaltenen Zuckermengen nicht groß genug, um dem Einwand, es handle sich hier lediglich um aus dem Phloridzin abgespaltenen Glykosidzucker begegnen zu können.

Versuch 56.

Kleiner Frosch. 27. III. 14. Durchströmung von der Vena abdominalis.

		Zucker
A	Ringer	0 mg
B	R. + 0,01 % Phloridzin	0,3 »
C	R. + 0,05 % Phloridzin	0,9 »

Der Nachweis einer direkten Leberwirkung des Phloridzins war also auf diesem Weg nicht mit Sicherheit zu erbringen.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Die mitgeteilten Versuche lassen unzweifelhaft erkennen, daß die von uns angewendete höchst einfache Versuchsanordnung an der Froschleber geeignet ist, den Einblick in den Mechanismus des Glykogenstoffwechsels der Leber und damit unsere Kenntnisse über das Zustandekommen toxischer Glykosurien zu erweitern. Verschiedene Gruppen von Substanzen, die ganz heterogenen chemischen Systemen angehören, haben die Froschleber zur Abgabe von Zucker veranlaßt. Die meisten von ihnen führen auch am intakten Tier zu Glykosurie. In manchen Fällen, in denen die untersuchten Substanzen am Froschpräparate wirkungslos sind, am intakten Tier aber Zuckerausscheidung bewirken, sprechen auch andere Gründe dafür, daß der Angriffspunkt der Substanzen extrahepatal gelegen ist, was dann durch den negativen Ausfall unserer Versuche eine weitere Stütze erfährt. Wir haben bei Besprechung unserer Versuche von vornherein angenommen, daß der erhaltene Zucker aus abgebautem Leberglykogen herstammt. Ein exakter Beweis durch gleichzeitige Bestimmung des Glykogenverlustes der durchströmten Leber ließ sich bei unserer Versuchsanordnung wegen der geringen Mengen des erhaltenen Zuckers aus methodischen Gründen nicht durchführen. Es läßt sich aber eine Reihe von Erwägungen geltend machen, die es in höchstem Maße wahrscheinlich erscheinen lassen, daß die gefundenen Zuckermengen tatsächlich aus Glykogen herstammen.

Schon die Tatsache, daß in den Frühjahrsmonaten, in denen nach den Versuchen von Lesser eine gesteigerte Tendenz zum Glykogenabbau festgestellt erscheint, Zucker ungleich leichter auf die angewendeten chemischen Reize abgegeben wird, spricht in diesem

Sinn. Die Wirkung von Substanzen wie Adrenalin, von dem im Tierversuche wiederholt festgestellt wurde, daß es unmittelbar die Leber zur Abgabe von großen Mengen Glykogen veranlaßt (Bierry 47, Gatin-Gruszewska 48, Agadschanianz 49, Pollak 50) wird von keiner Seite anders aufgefaßt werden. Daß ferner Stoffe wie Pituitrin, Äther, die Nitrite, Uran nicht direkt in Zucker übergehen können, ist selbstverständlich. Lediglich bei den Ketonsäuren kann ein direkter Übergang in Glukose in Erwägung gezogen werden. Tatsächlich haben ja mehrere Autoren, wie Ringer, Dakin und Janney, den Übergang von Brenztraubensäure in Traubenzucker als feststehend angenommen. Auch für Embden ist die Brenztraubensäure ein intermediäres Produkt bei Zuckerab- und aufbau. Daß in unseren Versuchen der in der Durchleitungsflüssigkeit aufgefundene Zucker nicht von der darin enthaltenen Brenztraubensäure hergeleitet werden kann, geht aus folgenden Überlegungen hervor. Zunächst sahen wir nach Zusatz der Brenztraubensäure den Zucker nach der gleichen Latenzzeit, das ist wenige Minuten nach Beginn der Durchspülung erscheinen, wie nach Adrenalin- oder Pituitrinzusatz. Es ist sehr unwahrscheinlich, daß innerhalb dieser kurzen Frist bei dem bekanntlich äußerst trägen Stoffwechsel der Kaltblüterleber sowie bei der niedrigen Temperatur ein so komplizierter chemischer Vorgang wie es die Synthese der Brenztraubensäure zu Glukose ist, vor sich gehen kann, zumal, wenn man weiter bedenkt, daß wir ohne besondere Sauerstoffzufuhr arbeiteten. Nicht einmal Substanzen, welche anscheinend selbst in der isolierten Leber mit Leichtigkeit zu Zucker und Glykogen aufgebaut werden können, wie Milchsäure, Glyzerin usw., gingen bei unserer Versuchsanordnung in Zucker über.

Im Sinne eines adrenalinähnlichen (sympathikomimetischen) Reizes spricht ferner die Tatsache, daß das elektive Gift für sympathische Nervendigungen, Ergotoxin, ganz ähnlich wie bei Adrenalin die Brenztraubensäurewirkung aufhebt. Endlich hat sich gezeigt, daß die Zuckerbildung nicht bloß der Brenztraubensäure zukommt, sondern auch anderen, und zwar auch β-Ketonsäuren, also eine Funktion der Ketongruppe sein dürfte, was wieder nur im Sinn einer nervösen Reizwirkung zu deuten sein wird. Niemand wird auch behaupten wollen, daß Substanzen wie z. B. Benzoylessigsäure direkt in Zucker umgewandelt werden können.

Kommen wir demnach auch zu dem Ergebnis, daß in unseren Versuchen alle wirksamen Substanzen den Zucker aus Leberglykogen bilden, so müssen wir doch annehmen, daß im einzelnen dieser Mechanismus von Fall zu Fall ein verschiedener sein kann. Mit

Rücksicht auf die Beeinflußbarkeit durch Ergotoxin kann man daran denken, daß Adrenalin und Brenztraubensäure an den sympathischen Endigungen der Lebernerven analog wirken. Andere Ketonsäuren sind bisher in ihrem Verhältnis zur Ergotoxinlähmung nicht untersucht.

Masing hält es für wahrscheinlich, daß die Adrenalinwirkung auf die Leber eine Folge verminderter Durchblutung und konsekutiver Sauerstoffverarmung der Leberzellen ist. Auch E. Neubauer nähert sich Masings Auffassung. Wir glauben diese Annahme auf Grund unserer Versuchsanordnung ablehnen zu müssen, denn erstens ist hier von einer Beeinflussung der Gefäßweite und daher der Durchströmungsverhältnisse nicht die Rede und zweitens haben wir ja immer unter den gleichen relativ anoxybiotischen Verhältnissen experimentiert. Vor allem aber haben wir, im Gegensatz zu Masings Versuchen an der Warmblüterleber, durch Blausäure, die auch die innere Atmung der Leberzellen lahmlegt, beim Frosch keinen Zucker erzielt.

Versuch 57.

Mittlerer Frosch. 18. XII. 12. Durchspülung des Splanchnikusgebietes.

		Zucker
A	Ringer	negativ
B	R. + 0,14% Blausäure	»

Die gleiche Beeinflußbarkeit von Adrenalin und Brenztraubensäure durch Ergotoxin erlaubt vielleicht, mit aller Reserve die Annahme auszusprechen, daß beim Adrenalin aus der Alkoholgruppe durch Aufnahme von Sauerstoff eine Ketongruppe (Adrenalon) gebildet wird, welche erst den Zuckerabspaltungsreiz liefert. Tatsächlich konnte Morita in noch nicht veröffentlichten Untersuchungen aus dem hiesigen Institut zeigen, daß sowohl Adrenalon als auch eine Reihe verwandter Ketone sich sowohl an der Froschleber als auch am Kaninchen durchaus analog in ihrer zuckertreibenden bzw. glykosurischen Wirkung verhalten und auch durch Ergotoxin analog beeinflußbar sind.

Wegen der Unbeeinflußbarkeit durch Ergotoxin muß den Hypophysensubstanzen ein anderer Angriffspunkt zugeschrieben werden. Das gleiche gilt für den Äther. Hier kann man nicht gut an einen spezifischen Reiz denken, da ja die relativ hohe Konzentration von ½% noch keine Zuckerbildung bedingt, sondern diese erst durch exzessive Äthermengen ausgelöst wird. Näherliegend ist die Annahme eines nekrobiotischen Vorgangs (Beeinflussung der spontanen Leberautolyse durch Äther). Ähnlich wie in den Versuchen von Chiari das proteolytische, dürfte hier das diastatische Ferment durch Lösung der Lipoide leichter mit seinem Substrat in Kontakt treten können und so die Zuckerbildung bewirken. Nach Johannsen ist die Narkose der Pflanzen gleichfalls von einer Zuckerbildung begleitet.

Über den Angriffspunkt der Nitrite und des Urans in der Leber können wir derzeit nichts aussagen.

Wie oben erörtert, stammt der Zucker, der von der Leber nach Zusatz verschiedener Substanzen geliefert wird, jedenfalls aus dem Leberglykogen. Die Saccharifizierung des letzteren muß offenbar durch ein diastatisches Ferment erfolgen. Die Frage, ob diese Diastasierung in der Leberzelle selbst erfolgt, ist in letzter Zeit wieder von Ishimori (51) erörtert worden. Auf Grund histologischer Befunde kommt er für den Zuckerstich, also einem dem Adrenalin verwandten, vielleicht mit ihm identischen Reize zu der Auffassung, daß infolge des nervösen Impulses das Glykogen zum Teil aus den Leberzellen in die Blut- und Lymphkapillaren übertritt und hier erst durch die Diastase des Blutes verzuckert wird. Unsere Versuche zeigen, daß diese Anschauung für das Adrenalin wenigstens nicht zu Recht besteht, da die Leber gründlich blutfrei gewaschen war und unsere Durchspülungsflüssigkeit ja keine Diastase enthielt. Man wird daher dem Ort des Glykogenabbaus wohl in die Zellen selbst verlegen müssen. Auch die Versuche von Bang sprechen in diesem Sinn.

Die Steigerung des Glykogenabbaues auf spezifische Leberreize hin kann man sich a priori in verschiedener Weise vorstellen, einmal durch erleichterten Zutritt des diastatischen Fermentes zu den physiologischen Glykogendepots in den Zellen und andererseits durch Neubildung bzw. Aktivierung präformierten Enzyms. Für die Ätherwirkung haben wir bereits auf die erste Annahme als wahrscheinlich hingewiesen. Die gleiche Ansicht vertritt auch Lesser zur Erklärung des stärkeren Glykogenabbaues im Leberbrei gegenüber der intakten überlebenden Leber der Winterfrösche. Die zweite Annahme, und zwar den Spezialfall der Aktivierung von Fermentvorstufen, vertritt Bang, insbesondere auch für die Deutung der Adrenalinwirkung. Aus unseren Versuchen ergibt sich für uns kein Grund uns dieser oder jener Ansicht besonders für die Adrenalin- oder Pituitrinwirkung auzuschließen. Nur soviel können wir unseren Versuchen entnehmen, daß die einfache Durchspülung der Leber mit einer diastasereichen Flüssigkeit (wir haben hierzu Speicheldiastase verwendet) keinerlei zuckermobilisierenden Effekt hat. Freilich ist zuzugeben, daß eine einfache Durchspülung der Leberkapillaren mit Diastaselösung eine zu grobe Versuchsanordnung ist, um über diesen Punkt Aufklärung geben zu können. Die Diastase braucht ja bei dieser Versuchsanordnung nicht gerade an diejenigen Orte zu gelangen, an denen sie ihre Wirksamkeit entfalten soll. Das eine läßt sich aber jedenfalls folgern, daß Adrenalin und wirkungsverwandte Substanzen auf jenen Teil des

Kohlehydratstoffwechsels wirken müssen, der an die intakte Struktur der Leberzellen gebunden ist. Zusatz von Adrenalin zum Leberbrei bewirkt nämlich, wie Bang an der Froschleber fand, und wie auch Pollak in älteren unveröffentlichten Untersuchungen an der Kaninchenleber feststellen konnte, keine Beschleunigung der Glykogenolyse. Im Gegensatz dazu bewirken Äther und andere lipoidlösende Stoffe Beschleunigung des Glykogenabbaues auch am Leberbrei (Bang). Die Erscheinung der Ergotoxinhemmung deutet gleichfalls darauf hin, daß der Angriffspunkt des Adrenalins an der überlebenden Leber der gleiche sein dürfte wie am intakten Tier.

Wie weit unsere Versuche am isolierten Organ auf den Kohlehydratstoffwechsel des lebenden Tieres speziell auch des Warmblüters übertragbar sind, läßt sich nur durch Nachprüfung der einzelnen Ergebnisse entscheiden. Immerhin glauben wir zu der Annahme berechtigt zu sein, daß manche derselben wertvolle Fingerzeige für weitere Forschung am Warmblüter abgeben dürften, zumal grundlegende Unterschiede zwischen dem Kohlehydratstoffwechsel der Warm- und Kaltblüter, speziell was die Erzeugung toxischer Glykosurien betrifft, nicht bestehen.

Wir haben von einer Reihe von Substanzen, von denen dies bisher nicht bekannt war, festgestellt, daß sie die Leber direkt zur Zuckerabgabe veranlassen. Einige von diesen, wie z. B. die Ketonsäuren, sind wohl gelegentlich schon im Tierexperiment untersucht worden, immer aber unter dem Gesichtspunkt eines eventuell direkten Übergangs derselben in Zucker. Wir möchten hier noch einmal darauf hinweisen, daß derartige Versuche, wenn sie, wie dies meistens der Fall war, mit der Phloridzinmethode von Graham Lusk, zum Teil auch mit direkter Durchspülung der überlebenden Leber ausgeführt worden sind, nicht ohne weiteres den Schluß gestatten, daß die gefundene Extraglukose wirklich ein Aufbauprodukt der zugesetzten Substanzen darstellt. Gerade für die Brenztraubensäure haben wir diese Frage bereits erörtert und aus dem Nachweis, daß sie auf die Leber einen adrenalinähnlichen Reiz ausübt, geschlossen daß der Mehrzucker im Versuch am lebenden Tier ebensogut einer verstärkten Diastasierung von Leberglykogen oder anderen Kohlehydratvorstufen entstammen kann. Ähnliches gilt auch für die Azetessigsäure, die nach Geelmuyden (52) die Zuckerausscheidung des Phloridzintieres steigert, was er im Anschluß an eine Hypothese von Minkowski im Sinne eines Aufbaues von Zucker aus dieser Säure deutet. Gerade in seinen Versuchen spricht jedoch die Quantität des ausgeschiedenen Extrazuckers, welche die Menge der zugeführten Substanz oft be-

trächtlich übersteigt, dafür, daß hier die Ketonsäure lediglich als zuckermobilisierender Reiz gewirkt hat, zumal er nicht an glykogenfreien Tieren gearbeitet hat.

Literatur.

1. Zentralbl. f. Physiol. Bd. XXVI, Nr. 26, S. 326, 1913. — 2. Pflügers Arch. Bd. 107, S. 409, 1905; Bd. 118, S. 1, 1907. — 3. Biochem. Zeitschr. Bd. 41, S. 386, 1912. — 4. Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 88, S. 210, 1913. — 5. Biochem Zeitschr. Bd. 58, S. 277, 1913. — 6. Schmiedebergs Arch. Bd. 69, S. 431, 1912. — 7. Biochem. Zeitschr. Bd. 49, S. 40 und 80, 1913. — 8. Zentralbl. f. Physiolog. Bd. 27, Nr. 4, 1913. — 9. Pflügers Arch. Bd. 96. — 10. Pflügers Arch. Bd. 74, S. 561, 1899. — 11. Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 7; Zeitschr. f. Biolog. Bd. 56, S. 467; Bd. 60, S. 371. Biochem. Zeitschr. Bd. 52, S. 471, 1913; Bd. 54, S. 236, 1913. — 12. Biochem. Zeitschr. Bd. 43, S. 335, 1912; Bd. 52, S. 118, 1913. — 13. Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 47. — 14. Pflügers Arch. Bd. 39, S. 21, 1886. — 15. Zeitschr. f. Biolog. Bd. 28, S. 138, 1892. — 16. Berlin. klin. Wochenschr. 1908, S. 1249. — 17. Biochem. Zeitschr. Bd. 48, S. 120, 1913. — 18. Journ. of Biological Chemistry Bd. IX, Nr. 13, 1911. — 19. Schmiedebergs Arch. Bd. 12, S. 276, 1880. — 20. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. X, Nr. 4, S. 78, 1912. — 21. Biochem. Zeitschr. Bd. 51, S. 456, 1913. — 22. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 48, S. 260 und 436, 1903. — 23. Biochem. Zeitschr. Bd. 41, S. 69, 1912. — 24. Biochem. Zeitschr. Bd. 43, S. 478, 1912. — 25. Schmiedebergs Arch. Bd. 71, S. 23, 1912. — 26. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 6, S. 317, 1909. — 27. Schmiedbergs Arch. Bd. 69, S. 133, 1912. — 28. Schmiedebergs Arch. Bd. 61, S. 376, 1909. — 29. Schmiedebergs Arch. Bd. 64, S. 415, 1911. — 30. Pflügers Arch. Bd. 88, S. 627, 1902. — 31. Arch. f. Anatom. u. Physiol. 1872, S. 746. — 32. Arch. f. klin. Med. Bd. 95, S. 211, 1909. — 33. Biochem. Zeitschr. Bd. 40, S. 441, 1912; Bd. 49, S. 486, 1913. — 34. Journ. of Biological Chemistry Bd. XV, S. 145, 1913. — 35. Journ. of Biological Chemistry Bd. XV, 1913. — 36. Biochem. Zeitschr. Bd. 5, S. 507, 1904; Bd. 6, S. 63, 1904. — 37. Arch. f. Anat. u. Phys. 1903, Suppl.-Bd., S. 514. — 38. Münch. med. Wochenschr. 1902. — 39. Biochem. Zeitschr. Bd. 23, S. 281, 1910. — 40. Schmiedebergs Archiv Bd. 60, S. 256, 1909. — 41. Schmiedebergs Arch. Bd. 74, S. 92 und 107, 1913. — 42. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66, S. 332, 1908. — 43. C. R. Soc. Biol. Bd. 74, S. 529, 1913. — 45. Pflügers Arch. Bd. 128, S. 118, 1909; Bd. 139, S. 165, 1911. — 46. Pflügers Arch. Bd. 138. S. 538, 1911. — 47. C. R. Soc. Biol. Bd. 58, S. 902. — 48. C. R. Acad. Sciences. Bd. 142, S. 1165. — 49. Biochem. Zeitschr. Bd. 2, S. 148. — 50. Schmiedebergs Arch. Bd. 61, S. 149. 1909. — 51. Biochem. Zeitschr. Bd. 48, S. 332, 1913. — 52. Zeitschr. f. physiolog. Chemie, Bd. 73, S. 176, 1911. — 53. Münch. med. Wochenschr. 1913.

XVIII.

Aus dem Pharmakologischen Institut in Wien.

Steigerung der Zuckerbildung in der Schildkrötenleber als Folge der Pankreasexstirpation.

Von

A. Fröhlich und **L. Pollak.**

Wie bereits oft erörtert, stehen sich in der Theorie des Pankreasdiabetes vorwiegend drei Ansichten gegenüber: a) gestörter Zuckerabbau (Spaltung oder Oxydation), b) gestörter Glykogenaufbau, c) übermäßige Zuckerproduktion infolge abnormer (auf die Leber wirkender, zum Glykogenabbau führender) Reize. In allerletzter Zeit sind einige Versuche mitgeteilt worden, welche die Stichhaltigkeit der einen oder der anderen genannten Theorie am überlebenden Organ prüfen sollten. Versuche, eine gestörte Zuckerverbrennung am isolierten Herzen pankreasdiabetischer Tiere nachzuweisen, sind in erster Linie von englischen Autoren (Starling 1 und seine Schüler Knowlton und Cruickshank, vgl. auch Löwi 2) angestellt worden, haben aber bisher noch zu keinen endgültigen Resultaten geführt.

Barrenscheen (3) fand, daß die überlebende Hundeleber nach Pankreasexstirpation die Fähigkeit eingebüßt hat, aus Traubenzucker Glykogen zu bilden. Ältere Versuche von Nishi (4) hatten im Gegensatz dazu keine Störung des Glykogenaufbaues aus Glukose durch die Leber pankreasloser Schildkröten ergeben.

Die von O. Löwi (5) aufgedeckte Tatsache, daß bei pankreaslosen Hunden und Katzen Instillation von Adrenalin in das Auge zu Mydriasis führt, beweist eine gesteigerte Anspruchsfähigkeit der sympathischen Nervenendigungen für adäquate Reize. In diesem

Sinne lassen sich auch die Versuche von Eppinger, Falta und Rudinger (6) deuten, die beim pankreasdiabetischen Tier nach Adrenalininjektion besonders hohe Zuckerwerte fanden.

Am isolierten Kaltblüterorgan liegen von Bang (7) und von Lesser (8) Angaben vor, welche zu dieser Frage in Beziehung stehen. Während Bang in drei Versuchen an Lebern pankreadiabetischer Frösche keine Verstärkung des Glykogenabbaues bei der Autolyse gegenüber normalen Fröschen fand, konnte Lesser nachweisen, daß die Lebern pankreasloser Sommerfrösche bei der Autodigestion deutlich stärkeren Glykogenverlust aufwiesen als die der normalen Kontrolltiere.

Unsere Versuche, deren wesentliche Resultate bereits vor der Publikation Lessers gewonnen waren, sind mit der gleichen Methode ausgeführt, die in der vorhergehenden Arbeit eingehend beschrieben worden ist. Wir haben uns aus methodischen Gründen auf die Untersuchung der Schildkrötenleber beschränkt. In der Mehrzahl der Fälle wurden Wasserschildkröten verwendet; wo an Landschildkröten experimentiert wurde, ist dies besonders bemerkt.

1. Normale Schildkröten.

Da keine Erfahrungen über die Adrenalinempfindlichkeit normaler Schildkrötenlebern bei Durchströmung von der Vena abdominalis her vorliegen, haben wir in einer Versuchsreihe zuerst diesen Punkt klargestellt.

Die Tabelle 1 (S. 302) zeigt, daß ganz ähnlich, wie wir dies für die Froschleber beschrieben haben, bei Durchspülung mit Ringerlösung die Spülflüssigkeit nach 30—40 Minuten zuckerfrei abströmt. Dabei war es nicht von Belang, ob die Versuche in den Wintermonaten oder im Frühjahr (April, Mai) ausgeführt wurden. Nur in einem Versuche (Nr. 5) gab die Leber auch nach dieser Zeit an die Durchleitungsflüssigkeit noch etwas Zucker (0,9 mg in 5 Minuten) ab. Gegen den Adrenalinreiz ist die Schildkrötenleber im Verhältnis zur Froschleber recht wenig empfindlich. Während es kaum eine Froschleber gibt, welche nicht in den Wintermonaten auf Adrenalin in der Konzentration 1 : 500000 Zucker abgibt (in den Frühjahrsmonaten haben wir ja gelegentlich noch Glykogenmobilisierung bei einer Adrenalinkonzentration von 1 : 4000000 feststellen können), finden wir in der Mehrzahl der Schildkrötenversuche Adrenalinkonzentrationen von 1 : 200000 und 1 : 500000 wirkungslos.

2. Pankreaslose Schildkröten.

Es sind (Tabelle 2) von neun Versuchen fünf unzweifelhaft in dem Sinne ausgefallen, daß trotz der üblichen Durchspülung in der Dauer von 30—40 Minuten die Leber noch weiter an die Ringerlösung Zucker, und zwar oft in recht beträchtlichen Mengen — bis zu 3,2 mg in 5 Minuten — abgibt. Weiter ergibt sich aus der Tabelle, daß sich als Folge der Pankreasexstirpation nach wenigen Tagen eine ausgesprochene Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit der Leber einstellt. In sechs von den neun Versuchen hat die Leber schon auf geringe Adrenalinkonzentrationen Zucker abgegeben. Einerseits erwiesen sich Adrenalinkonzentrationen von 1 : 2000000 (Versuch 9) oder 1 : 1000000 (Versuch 4, 8, 3) wirksam, andererseits sind — und das ist besonders auffällig — die abgegebenen Zuckermengen oft überraschend groß. So erschien in Versuch 1 in 5 Minuten 5,6 mg Zucker, in Versuch 3 in 5 Minuten auf Adrenalin 1 : 1000000 5,4 mg, auf Adrenalin 1 : 200000 sogar 7,7 mg Zucker innerhalb von 5 Minuten in der Durchspülungsflüssigkeit.

Es läßt sich nicht verkennen, daß gewisse Beziehungen zwischen dem Zeitraum, der seit der Pankreasexstirpation verstrichen ist und dem Versuchsausfall bestehen. So ist Versuch 6 negativ ausgefallen, bei dem zwischen Operation und Versuch ein Intervall von sieben Tagen gelegen ist. Hier war auch die Leber stark fettig degeneriert und wahrscheinlich glykogenfrei. In Versuch 5, der am fünften Tage nach der Exstirpation des Pankreas angestellt wurde, war das Ergebnis gleichfalls negativ. Das Optimum dürfte bei drei bis vier Tagen liegen. Eine Abhängigkeit von der Jahreszeit, in der die Versuche ausgeführt wurden, läßt sich nicht erkennen.

Schlußfolgerung.

Aus unseren Versuchen an der Leber pankreasloser Schildkröten geht mit aller Schärfe hervor, daß der Wegfall der Bauchspeicheldrüse die Leber im Sinne einer erhöhten Anspruchsfähigkeit gegenüber dem Adrenalinreiz verändert. Aber auch gegen anderweitige Reize zum Glykogenabbau scheinen die Leberzellen gesteigerte Empfindlichkeit zu besitzen. Dafür spricht die Tatsache, daß im Gegensatz zu dem Verhalten der Leber normaler Tiere der Zuckerabbau auch nach der üblichen Durchspülungszeit von 30—40 Minuten bei fortgesetzter Durchleitung von reiner Ringerlösung weiter fortdauern

kann. Es scheint uns, daß man diese Befunde, obzwar sie an der isolierten Leber gewonnen sind, doch auf die Verhältnisse des intakten Tieres übertragen kann. Das würde bedeuten, daß infolge der Verschiebung der Empfindlichkeitsschwelle der Leberzellen gegenüber adäquaten Reizen nach unten, die physiologischen Reize zum Glykogenabbau pathologische Dignität gewinnen können.

Wir sind mit der Ausarbeitung dieser Frage weiter beschäftigt.

Tabelle 1.

Normale Schildkröten.

Nr.	Datum	Durchströmungsart	Zuckerabgabe nach Ablauf einer Durchspülungszeit von 30—40 Minuten		Bemerkungen
			bei weiterer Durchleitung von Ringerlösung	bei Durchleitung von Adrenalin-Ringerlösungen	
1	10. II. 1913	Vena abdominalis	⊖	1: 100000 negativ	
2	11. II. 1913	Vena abdominalis	⊖	1: 100000 negativ	
3	12. II. 1913	Splanchnikusgebiet	⊖	1: 500000 negativ	
4	16. IV. 1913	Vena abdominalis	⊖		
5	9. V. 1913	Vena abdominalis	0,9 mg	1:1000000 0,9 mg 1: 200000 0,9 mg	
6	13. V. 1913	Vena abdominalis	⊖	1:1000000 negativ 1: 200000 negativ	
7	20. V. 1913	Vena abdominalis	⊖	1:1000000 negativ	
8	13. XI. 1913	Vena abdominalis	⊖	1: 500000 negativ 1: 200000 negativ	
9	11. XII. 1913	Vena abdominalis	⊖	1:1000000 negativ 1: 500000 0,4 mg	
10	5. III. 1914	Vena abdominalis	⊖	1:1000000 0,7 mg 1: 500000 0,7 mg	Große Landschildkröte

Anmerkung. Die angegebenen Zuckermengen beziehen sich auf Zeitperioden von 5 Minuten.

Tabelle 2.

Schildkröten nach Pankreasexstirpation.
Sämtliche Durchströmungen von einer Vena abdominalis.

Nr.	Datum der Pankreas-exstirpation	Datum des Durch-strömungs-versuches	Zuckerabgabe nach Ablauf einer Durchspülungszeit von 30—40 Minuten: bei weiterer Durchleitung von Ringer-lösung	bei Durchleitung von Adrenalin-Ringerlösungen	Bemerkungen
1	4. IV. 1913	7. IV. 1913	⊖	1: 200000 5,6 mg	
2	11. IV. 1913	17. IV. 1913	1,8 mg	1:1000000 1,8 mg	
3	29. IV. 1913	3. V. 1913	1,3 mg	1:1000000 5,4 mg 1: 200000 7,7 mg	
4	7. V. 1913	10. V. 1913	1,0 mg	1:1000000 1,9 mg 1: 200000 2,8 mg	
5	19. V. 1913	24. V. 1913	⊖	1:1000000 negativ 1: 200000 negativ	
6	25. XI. 1913	2. XII. 1913	⊖	1:1000000 negativ 1: 500000 negativ 1: 200000 negativ	Leber stark fettig degeneriert
7	6. XII. 1913	9. XII. 1913	1,3 mg	1: 500000 1,1 mg	
8	8. I. 1914	10. I. 1914	3,2 mg	1:1000000 2,5 mg	Große Landschildkröte
9	17. III. 1914	20. III. 1914	0,2 mg	1:2000000 2,0 mg 1:1000000 2,6 mg	

Literatur.

1) Journ. of Physiolog. Bd. 45, S. 146, 1912; Bd. 47, S. 1, 1913. — 2. Münch. med. Wochenschr. 1913. — 3. Biochem. Zeitschr. Bd. 58, S. 277, 1913. — 4. Schmiedebergs Arch. Bd. 62, S. 170, 1910. — 5. Wien. klin. Wochenschr. 1907, S. 782. — 6. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66, S. 1, 1908. — 7. Biochem. Zeitschr. Bd. 49, S. 40, 1913. — 8. Biochem. Zeitschr. Bd. 55, S. 355, 1913.

XIX.

Aus der Universitäts-Kinderklinik in Halle a. S.
(Prof. Dr. Stöltzner.)

Ein Beitrag zur Chemie der Lipoidsubstanzen in den Nebennieren.

Von
H. Beumer.

Die Nebennieren zeichnen sich vor den anderen Organen des Körpers durch ihren hohen Gehalt an lipoiden Substanzen aus, in dem sie nur vom Zentralnervensystem übertroffen werden. Den größten Anteil an dem Lipoidreichtum hat die Nebennierenrinde. In dieser sind dem Anatomen schon lange die reichlich vorhandenen durch Farbstoffe verschieden tingierbaren fettartigen Substanzen aufgefallen, von denen besonders die doppelbrechenden Tröpfchen ein lebhaftes Interesse erregten. Die Ansichten über die Bedeutung dieser anisotropen Substanz mußten so lange bloße Vermutungen bleiben, bis es gelungen war, ihre chemische Natur festzustellen. Diese Frage kann heute als entschieden angesehen werden, und mit Wahrscheinlichkeit ist das Phänomen der anisotropen Tröpfchenbildung im mikroskopischen Bild an die Cholesterinester oder an ein Gemisch von Cholesterinen und Fettsäuren geknüpft. Zur Klärung dieser Frage haben besonders die Arbeiten Aschoffs und seiner Schüler beigetragen, daneben ist die Arbeit von Rosenheim und Tebb[1]) zu nennen, die in ihren Schlußfolgerungen zu dem Ergebnis gelangen, daß die anisotrope Substanz von Cholesterinestern, freien Fettsäuren und Sphingomyelin gebildet wird. Der auffallende Befund von freien Cholesterinestern in so reichlicher Menge, wie sie sich sonst in den Organen mit Ausnahme der Ovarien nicht finden, hat zu der Annahme geführt, daß die Nebennieren ein für den Cholesterinhaushalt besonders wichtiges

1) Rosenheim und Tebb, Journ. of Phys. 37, 38.

Organ bilden. Schon durch mikroskopische Untersuchungen ließ sich zeigen, daß die Menge der anisotropen Substanz starken Schwankungen unterworfen und abhängig vom jeweiligen Zustand des Organismus ist. In der Schwangerschaft findet eine Anhäufung statt, in Übermüdungszuständen und bei Infektionskrankheiten ein Absinken bis völliges Verschwinden. Man hat auch nach Beziehungen gesucht zwischen dem Cholesteringehalt der Nebennieren und dem des Blutes bei pathologischen Zuständen, in denen sich Änderungen des Cholesterinspiegels im Blute vollziehen, z. B. beim Diabetes[1, 2]. Eingehendere Untersuchungen über die Phosphatide der Nebennieren sind dagegen noch nicht unternommen worden. Außer der erwähnten Arbeit von Rosenheim und Tebb, die nur ein Phosphatid, das Sphingomyelin, erwähnen, liegt eine ältere Arbeit von Manasse[3]) vor, der aus dem Alkoholextrakt der Nebennieren eine jekorinartige Substanz isolierte. In neuester Zeit hat sich Biedl[4]) mit den Lipoiden der Nebennieren beschäftigt und kündigt eine besondere, diesen gewidmete Monographie an. Die Kenntnis seiner Arbeiten erhielt ich erst, als die nachfolgenden Untersuchungen schon im Gange waren.

Meine Untersuchungen erstrecken sich auf die Nebennieren von Hammeln und Ochsen. Es kam mir dabei hauptsächlich auf die Feststellung an, welche Arten von bekannten Phosphatidgruppen sich in den Nebennieren finden. Hierfür genügte als ausreichendes Kriterium das Verhalten der Phosphatide gegenüber den üblichen Lösungsmitteln, Alkohol, Azeton, Äther, Essigäther, Pyridin und Wasser, ihre weiteren physikalischen Eigentümlichkeiten und das Verhältnis von N : P. Das Studium ihrer wenig charakteristischen Spaltungsprodukte würde ein bedeutend größeres Ausgangsmaterial verlangt haben und lag nicht im Rahmen dieser Arbeit. Den wertvollsten Anhaltspunkt für mein Vorgehen bot mir die bekannte Arbeit von Erlandsen[5]) über die Phosphatide des Herzmuskels.

Hammelnebennieren.

Etwa 100 frische Nebennieren wurden entkapselt, so daß alles umgebende Fett ausgeschaltet war, zu einem Brei zerquetscht und in einem 40° warmen Luftstrom, der durch einen »Fön«-Apparat erzeugt wurde, getrocknet, schließlich im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure entwässert. Das trockene Pulver wurde einer dreiwöchigen Extraktion mit Äther bei

1) Wacker und Hueck, Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. 71.
2) Kawamura, Cholesterinesterverfettung, Fischer Jena 1911.
3) Manasse, Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. XX.
4) Biedl, Innere Sekretion II. Aufl., B. II, 1913.
5) Erlandsen, Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 51.

Zimmertemperatur und darauf einer Extraktion mit 98 %igem Alkohol bei 40—60° auf dem Wasserbade unterworfen. N wurde nach Kjeldahl, P nach Neumann mit den von Gregersen[1]) empfohlenen Modifikationen bestimmt.

Ätherextrakt.

Die Ätherextrakte sind dunkelgelb gefärbt, bleiben beim Einengen noch in größter Konzentration klar und nehmen dabei eine dunkelbraune Färbung an. 13,5 g werden in wenig Äther gelöst in der Kälte mit einem reichlichen Überschuß reinen Azetons versetzt. Die Fällung besteht zum größeren Teil aus einer rasch zu Boden sinkenden, in größeren Ballen zusammenklebenden Masse, zum anderen aus einem feinflockigeren helleren nicht klebrigen Niederschlag. Die mit Azeton gründlich gewaschene Fällung gibt mit Äther eine trübe Lösung, aus der sich beim Zentrifugieren ein schneeweißer Körper (β) absetzt, der häufig mit Äther gewaschen wird, bis der Waschäther ganz farblos bleibt. Nach mehrmaligem Umfällen der nun klaren ätherischen Lösung mit Azeton, wird der azetonunlösliche Teil des Ätherextrakts wieder klar in Äther gelöst und mit dem dreifachen Volum absoluten Alkohols versetzt. Hierbei entsteht ein reichlicher heller Niederschlag (γ), der dreimal in Äther gelöst, wieder mit Alkohol ausgefällt und zuletzt mit heißem Alkohol und Essigäther von allen Spuren alkohollöslicher Stoffe befreit wird. Das Ätherextrakt ist auf diese Weise in folgende Gruppen zerlegt:

- Ätherextrakt
  - Azetonlösung α
  - Azetonfällung
    - ätherunlösliches β
    - ätherlösliches
      - alkoholunlösliches γ
      - alkohollösliches δ.

Gewichtsmäßig verteilen sich diese Fraktionen folgendermaßen:

α 4,296
β 0,350
γ 3,484
δ 6,250

Diese Werte bedeuten zugleich die Prozente auf Trockensubstanz bezogen. Bei den mit der Reinigung verbundenen Verlusten handelt es sich naturgemäß nur um sehr grobe Annäherungswerte.

1. Fraktion α. Das Azetonlösliche bewahrt auch nach langer Exsikkatorbehandlung eine salbige Beschaffenheit und schmilzt schon bei 40° zu einem braunen Öl. In der erstarrten, leicht körnigen braunen Masse finden sich zahlreiche rosettenartige Kristalle, Cholesterin.

1) Gregersen, Zeitschr. f. phys. Chemie Bd. 53.

In einem gewogenen Anteil wird durch Digitoninfällung das freie Cholesterin, in einem weiteren nach einstündiger Verseifung mit frisch bereitetem Natriumalkoholat das Gesamtcholesterin bestimmt. Durch Subtraktion ergibt sich die Menge des gebundenen Cholesterins.

0,1414 g Substanz geben 0,1558 g Digitoninfällung = 27,5 % freies Cholesterin 0,0279 g Substanz geben 0,0300 g Digitoninfällung = 26,9 % freies Cholesterin	Prozent auf Trockensubst. 1,168 freies Cholesterin.

Nach Verseifung von:

0,0536 g Substanz geben 0,0702 g Digitoninfällung = 32,7 % Gesamtcholesterin 0,0398 g Substanz geben 0,0516 g Digitoninfällung = 32,4 % Gesamtcholesterin	1,396 Gesamtcholesterin.

Dieser spärliche Gehalt an gebundenem Cholesterin entspricht dem anatomischen Befunde, daß in der Nebennierenrinde des Schafes keine anisotropen Tröpfchen vorkommen. Die Fraktion α enthält weiterhin eine bedeutende Menge freier Fettsäuren, die durch Titration mit n/10 NaOH in alkoholischer Lösung ermittelt wurden. Unter Zugrundelegung eines mittleren Molekulargewichts der drei in Betracht kommenden Fettsäuren von 275 ergaben sich, auf Trockensubstanz berechnet, 1,3 % freie Fettsäuren oder 31 % der Fraktion α.

Der Rest von α ist Neutralfett und geringe Mengen eines Phosphatids, das seine Azetonlöslichkeit wohl den beigesellten Fettsäuren verdankt.

2. Fraktion β besteht aus schneeweißen feinen Flocken und bildet getrocknet eine leicht durchscheinende opake Masse, die sich zu einem weißen Pulver zerreiben läßt. Auch bei längerem Stehen an der Luft tritt keine Braunfärbung ein. Sie ist unlöslich in Äther und wenig löslich in kaltem Alkohol. Von Methylalkohol und heißem Pyridin wird sie klar gelöst. Sie schmilzt unter Bräunung bei 180°. Das Verhältnis von N : P = 2 : 1.

0,0845 g Substanz verbrauchen 1,7 n/10 H_2SO_4 = 2,80 % N
0,0714 g » » 4,1 n/2 NaOH = 3,18 % P.

Es handelt sich also um ein Diamidomonophosphatid vom Charakter des Sphingomyelins. Es macht nur einen geringen Bruchteil der übrigen Lipoidsubstanzen aus. In größeren Mengen ist es beim Hammel und Menschen in den Erythrocyten enthalten und bildet bei diesen mehr als die Hälfte der Phosphatide des Alkoholextraktes[1]). Es ist auffallend, daß es bei den Nebennieren im Ätherextrakt ge-

1) Bürger und Beumer, Biochem. Zeitschr. Bd. 56.

funden wird, während es bei den Blutkörperchen nur im sekundären Alkoholextrakt erscheint. Erlandsen schloß aus dem nur auf das sekundäre Alkoholextrakt beschränkte Vorkommen der Diamidophosphatide, daß sie nicht frei, sondern vielleicht an Albumine gebunden in den Organen existieren und erst nach Fällung der Albumine durch Alkohol frei werden. Es ist dies eine Erklärung für die merkwürdige Tatsache, daß sich durch eine primäre erschöpfende Ätherextraktion kaum die Hälfte der ätherlöslichen Stoffe aus den getrockneten Organen herauslösen lassen. Das Diamidomonophosphatid Sphingomyelin macht darin also eine Ausnahme bei den Nebennieren und ist hier vielleicht in den Fettsäuren gelöst, mit denen es in den primären Ätherextrakt übergeht. Im Herzmuskel wurde das Sphingomyelin von Erlandsen vermißt. Rosenheim und Tebb messen dem Befund dieser Substanz in den Nebennieren noch eine besondere Bedeutung bei, indem sie auf Grund der von ihnen bei diesem Phosphatid entdeckten Sphärorotation dem Sphingomyelin eine Rolle bei der Bildung der anisotropen Substanz zuschreiben.

3. Die Fraktion γ ist eine harte, leicht pulverisierbare honiggelbdurchsichtige Masse. Sie ist unlöslich in kaltem und kochendem Alkohol, leicht löslich in Äther, aus dem sie durch Alkohol und Essigäther gefällt wird. Ihren physikalischen Eigenschaften nach muß man zunächst an einen kephalinähnlichen Körper denken, jedoch teilt das Kephalin alle diese Eigenschaften mit dem von Erlandsen dargestellten Diphosphatid Cuorin. Das Phosphorstickstoffverhältnis macht ein Gemisch beider Substanzen wahrscheinlich, indem sich bei der Relation N : P stets ein Überwiegen des Phosphors herausstellte, ohne daß aber ein einfaches Verhältnis von 1 : 1 oder 1 : 2 gewonnen werden konnte. Wegen dieser Unklarheiten stellte ich wiederholt aus neuem Material diese Fraktion γ dar und suchte durch vielfaches Reinigen mit Alkohol und Essigäther zu einem einheitlichen Körper zu gelangen, ohne aber zu einer sicheren Entscheidung zu kommen. Stern und Thierfelder[1]) stießen bei ihrer Untersuchung über die Phosphatide des Eigelbs auf die gleichen Schwierigkeiten. Auch sie sprechen die Vermutung aus, daß es sich neben Kephalin um Beimengung eines Diphosphatids handelt. Das Verhältnis von N : P bei ihrem Präparat war wie 0,77 : 1. Erlandsen betont allerdings, daß er im Eigelb ein Diphosphatid nicht finden konnte.

Verschiedene Darstellungen von γ ergaben in verschiedenen Stadien der Reinigung folgende Werte:

---

1) Stern und Thierfelder, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. phys. Chemie 53.

Präparate:	I	II	III
P	4,28%	4,33%	4,29%
N	1,17	1,25	1,53
P : N	1 : 0,59	1 : 0,66	1 : 0,78

Beim Eingießen einer konzentrierten ätherischen Lösung von γ in heißen absoluten Alkohol wurden durch fraktionierende Abkühlung folgende Werte gefunden:

Präparate:	1. Fraktion	2. Fraktion	3. Fraktion
P	4,28%	3,98%	3,74%
N	1,47	1,27	1,28
P : N	1 : 0,71	1 : 0,71	1 : 0,76

Die Substanz γ hatte die Eigentümlichkeit, daß sie nach längerem Aufbewahren im evakuierten Exsikkator ihre Löslichkeit, selbst in kochendem Äther, vollkommen einbüßte. Dies durch Oxydation bewirkte Verhalten stimmt ganz mit den Angaben Erlandsens über das Cuorin überein. Die in Äther völlig unlöslich gewordene Substanz gab jetzt mit Essigäther zum Teil eine klare gelbe Lösung, die zu einem harten, leicht pulverisierbaren Körper eintrocknete. Die Analyse dieser nur in geringer Menge übrigbleibenden Substanz ergab:

0,0968 g Substanz verbrauchen 7,05 n/2 NaOH = 4,03% P
0,2100 g » » 1,60 n/10 H_2SO_4 = 1,00% N

Es war also schließlich gelungen, ein Phosphatid zu gewinnen, das mit einem Verhältnis N : P = 1,08 : 2 an das Cuorin Erlandsens denken läßt. Der größere Teil dieser Fraktion aber ist dem Kephalin zuzurechnen.

Eine an dem unreinen Präparat γ vorgenommene Verseifung führte zu keinem befriedigenden Ergebnis, da die Verseifung unvollständig blieb. Es wurden 65% Fettsäuren wiedergewonnen.

4. Fraktion δ bildet den größten Anteil des Ätherextraktes. Sie ist orangegelb, leicht klebrig, biegsam und nicht hart, zieht an der Luft rasch Wasser an und quillt dabei. Sie ist in Äther und Alkohol gut löslich und wird wie die vorangehenden Fraktionen durch alkoholische Kadmiumchloridlösung und Platinchloridlösung gefällt. Pettenkofersche Reaktion nach Zuckerzusatz positiv.

Die Analysen ergaben:

0,2056 g Substanz verbrauchen 12,60 n/2 NaOM = 3,39% P
0,2262 g » » 13,95 n/2 NaOM = 3,41% P
0,3212 g » » 3,65 n/10 H_2SO_4 = 1,59% N
0,2576 g » » 2,90 n/10 H_2SO_4 = 1,56% N

N : P = 1 : 1.

Dieses Monamidophosphatid ist wohl als Lezithin aufzufassen. Der für Lezithin zu niedrige N- und P-Gehalt erklärt sich möglicherweise aus einer schon während der Darstellung eingetretenen stärkeren Oxydierung. Auch nach langer Exsikkatorbehandlung änderte sich der N- und P-Gehalt nicht. Nach zehnstündiger Verseifung wurden 69,3% Fettsäuren wiedergewonnen, die noch Spuren P enthielten.

Alkoholextrakt.

Die Trennung der Fraktionen des Alkoholextraktes zeigt das folgende Schema:

- Alkoholextr.
  - alkoholunl. a
  - alkohollösl.
    - ätherunl. b
    - ätherlösl.
      - Azetonlösung c
      - Azetonfällung
        - wasserlösl. d
        - alkohollösl. e

Das Gesamtalkoholextrakt wog 12,5 g. Von etwa 10 g des Alkoholextraktes kamen auf die Fraktion e 8 g; diese stellt also den weitaus größten Teil dar, während die übrigen Fraktionen an Menge sehr gering sind. Beim Erkalten der heißen Alkohollösung setzte sich ein hellgelber, in Äther löslicher Niederschlag ab, a, der 1,53% N und 4,51% P enthielt. Er wurde nicht weiter untersucht.

Wird das jetzt im Vakuum eingedampfte Alkoholextrakt mit wasserfreiem Äther versetzt, sedimentiert aus der trüben dunkelbraunen Lösung ein weißer, sehr feiner Niederschlag b, der sich nur schwer ganz entfernen und reinigen läßt. Er war noch leicht bräunlich gefärbt beim Eintrocknen, von glasiger Konsistenz und eigentümlich säureartigem Geruch. Er ist in Äther unlöslich, in Alkohol löslich mit starker Trübung. Er enthielt 2,1% P und 4,8% N. Der säureartige Charakter gab sich bei Titration mit Natronlauge zu erkennen. Vielleicht liegt hier ein noch stark verunreinigtes Muskelnukleon Siegfrieds vor, dessen Schwierigkeiten der Reinigung auch Erlandsen betont.

Das Alkoholextrakt wird nun aus klarer Ätherlösung mit Azeton in der Kälte gefällt und durch mehrfaches Umfällen gereinigt.

Die Azetonlösung c ist eine schmierig-fettige Masse, die 0,7% P enthielt. Aus ihr ließ sich durch Kadmiumchloridlösung eine Fällung erzeugen, in der das Verhältnis von N : P annähernd wie 2 : 1 war. Es handelt sich also wohl um mit in Lösung gegangene Spuren der Fraktion e.

Die Azetonfällung läßt sich in wenig Alkohol klar lösen, setzt man mehr Alkohol zu, so entsteht eine flockige hellbraune Fällung d,

die mit Alkohol gewaschen wird und nach dem Trocknen eine hellgraue erdige Masse bildet. Diese gibt mit Wasser eine braune, leicht trübe Lösung und war der einzige Körper, bei dem die Molischsche Kohlehydratreaktion mit α-Naphthol positiv ausfiel. Dagegen gelang es nicht, nach langem Kochen mit $2^1/_2$% H_2SO_4 am Rückflußkühler sichere Reduktion alkalischer Kupferlösung zu erzielen. Es muß dies jene Substanz sein, die Manasse[1]) zuerst aus Pferdenebennieren isoliert und als jekorinartigen Körper charakterisiert hat. Auch ihm gelang es nicht, durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure eine reduzierende Substanz abzuspalten. Erst nach langem Erhitzen in zugeschmolzenem Rohr im Luftbad bei 130° erhielt er einen Körper, der Fehlingsche Lösung reduzierte und Osazone bildete.

Der von den kleinen Fraktionen a—d befreite Alkoholextrakt ist jetzt in Äther und Alkohol löslich und bildet eine dunkelbraune klebrige Masse e.

Die Analysen ergaben:

0,1789 g Substanz verbrauchen 9,5 n/2 NaOH = 2,94% P
0,2068 g » » 4,4 n/10 H_2SO_4 = 2,97% N

N : P = 2,2 : 1.

Die überwiegende Menge von Fraktion e wird demnach von einem alkohol- und ätherlöslichen Diamidomonophosphatid gebildet.

Durch Zusatz von alkoholischer Kadmiumchloridlösung im Überschuß entsteht eine reichliche, leicht gelblich gefärbte Fällung. Diese wird abgenutscht, mit großen Mengen Alkohol gewaschen, 24 Stunden in Alkohol suspendiert, darauf mit Äther behandelt. Es hinterbleibt eine leicht pulverisierbare weiße Substanz, die über Chlorkalzium getrocknet wird. Das P : N-Verhältnis darin ist wie 1 : 2.

0,2377 g Substanz verbrauchen 11,70 n/2 NaOH = 2,72% P
0,1463 g » » 7,3 n/2 NaOH = 2,76% P
0,2498 g » » 4,4 n/10 H_2SO_4 = 2,46% N
0,3268 g » » 5,7 n/10 H_2SO_4 = 2,44% N

Es besteht also auch bei den Nebennieren, wie es Erlandsen für den Herzmuskel fand, der größte Teil der Phosphatide des Alkoholextraktes aus einem äther- und alkohollöslichen Diamidomonophosphatid.

Ochsennebennieren.

Das Vorgehen bei der Extraktion wurde in der Weise modifiziert, daß das etwa 200 g betragende getrocknete Material zunächst mit heißem Azeton extrahiert wurde, dann folgte eine Extraktion mit Petroläther und eine Alkoholextraktion. Im großen und ganzen fanden

1) Manasse, Zeitschr. f. physiol. Chemie 20.

sich die gleichen Phosphatidgruppen wie bei den Hammelnebennieren, auf die ich deshalb bei den einzelnen Fraktionen kurz verweisen kann.

Azetonextrakt.

Aus dem heißen hellgelben Azetonextrakt scheidet sich beim Abkühlen eine große Menge schneeweißer Kristalle aus, die aus Stearin- und Palmitinsäure bestehen. Daneben setzt sich in geringer Menge eine leicht braune alkohollösliche Substanz ab, die nicht näher untersucht wurde. Der Rest bildet nach Eindampfen eine dunkelbraune Fettmasse. Aus dieser läßt sich durch Ätherbehandlung die charakteristische weiße Substanz, das Sphingomyelin, gewinnen, das auch hier nur in geringer Menge vorkommt. Spuren Sphingomyelin fanden sich auch noch in dem nachfolgenden kalten Petrolätherauszug.

Zur Bestimmung des Cholesterins wurde wie früher verfahren:
0,1503 g Substanz geben 0,0936 g Digitoninfällung = 15,5% freies Cholesterin
0,1429 g Substanz nach Verseifung geben 0,0912 g Digitoninfällung = 15,9% Gesamtcholesterin.

Das Cholesterin findet sich also fast nur in freiem Zustande und nur ein sehr kleiner Teil in gebundener Form als Cholesterinester. Dieser Befund steht in auffallendem Gegensatz zu den Feststellungen Rosenheims und Tebbs[1]), die hervorheben, daß sie trotz Anwendung der sehr genauen Digitoninmethode keine Spur freien Cholesterins und nur Cholesterinester in den Ochsennieren fanden. Zur Sicherheit habe ich noch eine größere Anzahl von Nebennieren einzeln untersucht, aber beim Ochsen, Kalb und Bullen regelmäßig fast nur freies Cholesterin und nur sehr geringe Mengen gebundenen Cholesterins gefunden.

Biedl[2]) macht auf den Widerspruch nicht aufmerksam, der zwischen den von ihm ausführlich zitierten Ergebnissen von Rosenheim und Tebb bei Besprechung der Natur der anisotropen Substanz und der folgenden Darstellung der Befunde Kawamuras besteht. Nach den Angaben des letzteren fehlt die anisotrope Substanz vollständig beim Ochsen, Ziegenbock und Schwein. Rosenheim und Tebb aber untersuchten große Mengen von Ochsennebennieren mit der ausgesprochenen Absicht, die Träger der anisotropen Substanz chemisch zu definieren und kommen zu dem Resultat, daß — beim Ochsen — die anisotrope Substanz von einem Gemisch von Cholesterinestern, freien Fettsäuren und Sphingomyelin gebildet wird, und daß keine Spur freien Cholesterins, sondern nur Cholesterinester vor-

1) Rosenheim und Tebb, Journal of Physiologie 38.
2) Biedl, Innere Sekretion Bd. II, 2. Auflage.

kommen. Biedl aber zitiert später Kawamura und sagt: »Auffällig ist das Fehlen der Cholesterinester bei Wiederkäuern«, zu denen der Ochse doch schließlich auch gehört. Kawamura[1]) selbst sagt an einer Stelle, daß die Untersuchungen Rosenheims und Tebbs einer Nachprüfung bedürften. Nach meinen Befunden können die Feststellungen Rosenheims und Tebbs kaum ganz richtig sein. Beim Schwein, dessen Nebennierenrinde auch keine anisotropen Tröpfchen enthält, hat Biedl Cholesterinester gefunden. Demnach scheint das Vorkommen von Cholesterinestern allein nicht zur Erzeugung des Phänomens der doppelbrechenden Substanz zu genügen und bedarf noch besonderer anderer Bedingungen.

Es ist vielfach angenommen worden, daß zwischen den Cholesterinestern der Nebennieren und denen des Blutes Beziehungen bestehen. Das Serum der Tiere aber, deren Nebennieren gar keine Cholesterinester bergen, enthalten ebensoviel Cholesterinester wie das von Tieren mit in vorwiegender Menge Cholesterinester enthaltenden Nebennieren. Ich untersuchte Seren von Ochse, Schaf, Kaninchen, Hund, Ziege und Mensch; bei allen ist das Verhältnis von Cholesterin frei zu Cholesterin gebunden wie 1 : 3 mit geringen Schwankungen. Die Quelle der Serumcholesterinester können also nicht die Nebennieren-Cholesterinester direkt sein. Wahrscheinlich darf man sich die Cholesterinester nicht als eine so schwer spaltbare Verbindung vorstellen, scheint doch der Organismus schon bei jeder Fettassimilation Cholesterin zu binden und zu entbinden.

Es ist anzunehmen, daß die Nebennieren besonders gut geeignet sind, überschüssige Cholesterinmengen in sich aufzunehmen. Ich konnte in einem früheren, nicht veröffentlichten Versuche bei einem Kaninchen, das einen Monat hindurch täglich Cholesterinölsäureester subkutan eingespritzt erhielt, Ablagerung von Cholesterinestern in der Leber, besonders aber in den Nebennieren, feststellen. In einer Arbeit von Wacker und Hueck[2]) finde ich dies bestätigt, und diese Autoren konnten auch mikroskopisch eine Vermehrung und Vergrößerung der anisotropen Tröpfchen konstatieren. Dadurch scheint die von Aschoff vertretene Ansicht gestützt zu werden, daß die Nebennieren nur Speicherungslager der Cholesterine sind.

Petrolätherextrakt.

Dieser enthält, entsprechend dem primären Ätherextrakt der Hammelnebennieren, neben Spuren von Sphingomyelin alkohollösliche und alkoholunlösliche ätherlösliche Stoffe.

1) Die Cholesterinesterverfettung, Jena 1911.

2) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., Dezember 1913.

Die äther- und alkohollösliche Fraktion charakterisierte sich wieder mit ihrem Phosphorstickstoffverhältnis 1 : 1 und ihren physikalischen Eigenschaften als Lezithin

0,1314 g Substanz verbrauchen 9,6 n/2 NaOH = 4,04 % P
0,2839 g » » 3,8 n/10 K_2SQ_4 = 1,82 % N

Aus der ätheralkoholischen Lösung ließ sich ein alkoholunlöslicher Körper gewinnen, der eine gelbe, erst klebrige, dann spröde harte Masse bildete und wohl als Kephalin anzusprechen ist.

0,0624 g Substanz verbrauchen 3,9 n/2 NaOH = 3,46 % P
0,1782 g » » 1,95 n/10 H_2SO_4 = 1,53 % N
P : N = 1 : 1

Im übrigen bot das Alkoholunlösliche die gleichen Schwierigkeiten wie die korrespondierende Fraktion γ der Hammelnebennieren. Das Stickstoff-Phosphorverhältnis war im Mittel 0,73 : 1.

Nach Lösen in heißem Pyridin schied sich aus der klarbraunen Lösung ein gelatinöser Körper ab, der, abzentrifugiert und getrocknet, eine hellgelbe, spröde, leicht pulverisierbare Masse darstellte, die leicht ätherlöslich, aber völlig alkoholunlöslich war.

Die Analyse ergab:

0,0583 g Substanz verbrauchen 5,75 n/2 NaOH = 5,46 % P
0,0814 g » » 7,90 n/2 NaOH = 5,37 % P
0,1863 g » » 1,60 n/10 H_2SO_4 = 1,20 % N
P : N = 2,05 : 1

Der Phosphorgehalt liegt höher als bei dem Cuorin Erlandsens. Bei den geringen Mengen konnte ich nicht entscheiden, ob ein annähernd reines Monamidodiphosphatid vorgelegen hat. In der Pyridinlösung war das Phosphorstickstoffverhältnis wie 1 : 0,73.

Alkoholextrakt.

Im Alkoholextrakt konnte zunächst wieder aus der klaren konzentrierten alkoholischen Lösung durch weiteren Zusatz von Alkohol jene erdige, grauweiße Substanz in geringen Mengen gewonnen werden, die Erlandsen beim Herzmuskel und Manasse in den Nebennieren des Pferdes als jekorinartig angesprochen haben. Sie löste sich mit brauner Farbe in Wasser, und auch hier ließ sich nach langem Kochen mit verdünnter Schwefelsäure keine alkalische Kupferlösung reduzierende Substanz abspalten.

Die folgende Fraktion fand sich nicht im Alkoholextrakt der Hammelnebennieren. Setzte man zu der auch bei weiterem Zusatz von Alkohol klarbleibenden alkoholischen Lösung, aus der die vorige Fraktion durch Zentrifugieren entfernt war, Äther, so entstand eine

reichliche hellgelbe, sich rasch absetzende Fällung. Es wurde so lange Äther zugesetzt, bis keine Fällung mehr eintrat, darauf abzentrifugiert. Das Zentrifugat ist hellgelb, färbt sich aber bei Luftzutritt momentan dunkelbraun. Die Substanz trocknet im Exsikkator zu einer sehr spröden dunkelbraunen, bröckligen Masse, die leicht pulverisierbar ist. Sie ist außerordentlich hygroskopisch und schon nach 1 Minute langem an der Luft Liegen bilden sich aus dem trockenen Pulver braune zerfließende Massen. Sie ist in Wasser leicht mit gelbbrauner Farbe löslich und färbt sich bei Zusatz von Natronlauge weinrot; beim Kochen wird diese Färbung purpurn. Die Substanz reduzierte ohne vorhergehende Spaltung mit Schwefelsäure alkalische Kupfersulfatlösung, allerdings nur sehr schwach. Sie enthält Schwefel, jedoch in geringerer Menge als das Jekorin Manasses. (Als Baryumsulfat aus Natriumperoxyd-Sodaschmelze gefällt).

Die Analyse ergab:

0,1986 g	Substanz verbrauchen	7,40 n/2	NaOH	= 2,06 % P
0,0968 g	» »	3,55 n/2	NaOH	= 2,03 % P
0,3240 g	» »	16,9 n/10	H_2SO_4	= 7,3 % N
0,1228 g	» »	6,7 n/10	H_2SO_4	= 7,6 % N

Der Jekorincharakter dieser Substanz ist wohl nicht zu bezweifeln. Sie zeigt in manchen Punkten Ähnlichkeit mit den Jekorinen Erlandsens und Manasses, weicht aber doch beträchtlich von diesen ab. Erlandsen und Manasse gewannen das Jekorin wie Drechsler durch Alkoholfällung, wie es demnach der vorangehenden Fraktion entsprechen würde. Die vorliegende Substanz aber wurde durch Äther aus alkoholischer Lösung ausgefällt, und war getrocknet weder in Äther noch in Alkohol löslich. Das Jekorin Manasses war auch nach langem Aufbewahren noch in Äther löslich. Bemerkenswert ist auch der hohe Stickstoffgehalt. Bis zu welchem Umfang die analysierte Substanz als rein zu bezeichnen ist, kann ich freilich nicht entscheiden, da ich mich, um zu große Verluste zu vermeiden, mit einer reichlichen Ätherwaschung begnügte und dann scharf abzentrifugierte. Die Jekorine der Literatur zeigen eine sehr verschiedene Zusammensetzung, trotzdem sie fast alle nach dem Verfahren Drechels hergestellt wurden. Nur in einer Arbeit von E. Letsche[1]) fand ich Angaben, die mit dem vorliegenden Körper ziemlich übereinstimmen. Letsche erhielt auch zunächst durch Alkoholfällung einen grauen Niederschlag, dann durch spätere Ather-

1) E. Letsche, Beiträge zur Kenntnis der organischen Bestandteile des Serums. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 53.

fällung einen ausgesprochen gelbbraunen Niederschlag. Beide zeigten Reduktionsvermögen gegenüber Fehlingscher Lösung. Auch in dem hohen Stickstoffgehalt besteht Übereinstimmung, während der Phosphorgehalt bedeutend niedriger ist. Ich führe zum Vergleich den N- und P-Gehalt der Jekorine verschiedener Autoren hier an, unter denen das von Letsche meiner Fraktion entsprechen würde:

	Letsche	Drechsel	Siegfried und Mark	Baldi[1])
N	8,66%	2,9%	5,2%	4,62%
P	0,56%	3,4%	1,9%	2,52%

Es kommen also in den Nebennieren zwei verschiedene jekorinartige Substanzen vor.

Als letzte Fraktion ist schließlich wieder das äther- und alkohollösliche Diamidomonophosphatid zu erwähnen, das auch hier wie beim Hammel den weitaus größten Teil des Alkoholextraktes ausmacht.

Zusammenfassung.

Es kann gesagt werden, daß, soweit diese besonders auf die eingehenden Studien Erlandsens sich stützenden Untersuchungen als ausreichend gelten dürfen, in den Nebennieren des Hammels und des Ochsen eine Reihe gleichartiger Phosphatidgruppen vorkommen. Darunter finden sich zwei Monamidomonophosphatide, Lezithin und Kephalin, wahrscheinlich ein Monamidodiphosphatid (Cuorin), ein ätherunlösliches Diamidophosphatid, Sphingomyelin, ein äther- und alkohollösliches Diamidomonophosphatid und ein Jekorin.

In den Ochsennebennieren wurde eine zweite jekorinartige Substanz von besonderem Charakter gefunden.

Das Cholesterin kommt in den Nebennieren des Ochsen und des Hammels größtenteils frei vor, nur in sehr geringen Mengen in Form von Cholesterinestern.

Zwischen dem Cholesterinestergehalt des Blutserums und dem der Nebennieren bestehen keinerlei direkte Beziehungen. Die Cholesterinester der Nebennieren können nicht als Quelle der Cholesterinester des Serums angesehen werden.

Die Nebennieren haben die Fähigkeit, subkutan eingespritzte Cholesterinester zu speichern. Die Nebennieren sind reich an freien Fettsäuren.

1) Zit. nach Manasse.

PATHOLOGISCHE PHYSIOLOGIE

Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte

Von

DR. LUDOLF KREHL

o. Professor und Direktor der Medizinischen Klinik zu Heidelberg

Mit einem Beitrag

von

PROFESSOR DR. E. LEVY

in Straßburg

Achte, unveränderte Auflage 1914
Preis M. 17.—, gebunden M. 18.50

Münchener Medizinische Wochenschrift 1912, Nr. 37: Es ist eine schöne und überaus dankenswerte Lebensaufgabe, die sich der Verfasser gestellt hat: alle paar Jahre eine Revue über die Pathologie und Pathogenese zu veranstalten. Wie lebhaft das Bedürfnis nach einem solchen Überblick ist, das zeigt die starke Nachfrage, die bereits eine 7. Auflage notwendig machte. Es erfordert eine nie ermüdende Schaffensfreudigkeit, in der sich eigene Arbeit und Erfahrung mit Belesenheit verbindet, das inhaltsreiche Werk vor dem Altern zu bewahren. Wir wundern uns nicht, wenn der Verfasser angesichts der emsigen Arbeit auf allen Gebieten der pathologischen Physiologie und der »unabsehbar großen« Literatur mit »Zagen« an die Neubearbeitung herantrat. Wenn er glaubt, trotz der Unterstützung seiner Hilfsarbeiter der Literatur nicht in allen Richtungen Rechnung getragen zu haben, so können wir ihn beruhigen. Denn nicht auf der erschöpfenden Vollständigkeit des vorhandenen Stoffes, sondern auf der kritischen Verwertung des Wesentlichen und seiner künstlerisch-einheitlichen Verarbeitung beruht der Wert seines Werkes. Und diese ist ihm noch immer wieder trefflich gelungen. Stintzing.

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

Uwes Sendung

Ein deutsches Erziehungsbuch

Mit besonderer Berücksichtigung der Krüppel

von

Hans Würtz

Erziehungsinspektor der Berlin-Brandenburgischen Krüppelkinder-Heil- und -Erziehungsanstalt

Unter Mitwirkung von Willy Schlüter

Preis in elegantem Einband M. 12.—

Uwes Sendung wendet sich an alle Ärzte, Erzieher, Erzieherinnen und Schwestern der Krüppelheime. Der Verfasser will eine grundlegende Seelenkunde der Krüppel bringen, welche bisher der Krüppelfürsorge noch fehlte. Das Buch ist aus der erzieherischen Arbeit hervorgewachsen und stützt sich auf leichtfaßliche, praktische Beispiele. Der Verfasser geht der Krüppelseele nicht nur in wissenschaftlichen Erörterungen, sondern auch in schlichten Geschichten nach, die zum Gemüt des Krüppels reden. Er bereitet die Schwestern in zwei besonderen Kapiteln für die Gemütspflege der Krüppel vor. Der Erziehungsinspektor Hans Würtz, der an der Berlin-Brandenburgischen Krüppelkinder-Heil- und Erziehungsanstalt, die von Professor Biesalski geleitet wird, wirkt, versuchte die Form des Buches so zu gestalten, daß die breiteste Öffentlichkeit für die Krüppelpflege Interesse gewinnt. Der Inhalt schreitet in Form einer Geschichte lebendig vorwärts und macht den Krüppel in allen Wesensmomenten anschaulich sichtbar. In überzeugender Weise und in glühender Liebe für die Krüppel wird die Notwendigkeit der Krüppelheime nachgewiesen, in denen die Gebrechlichen „vor Kränkungen geschützt, in Liebe und Weisheit erzogen werden, bis sie so stark und lebenstüchtig sind, daß sie den Kampf mit dem Leben siegreich aufnehmen können.“ (Seite 52.) Durch das ganze Buch zieht sich die Würdigung der Krüppelseele im Spiegel der Kulturgeschichte und der Weltliteratur. Ganz besonders behandelt der Verfasser die kränkenden Vorurteile, in denen der Krüppel als Störer der ästhetischen Weltharmonie, der religiösen Heilsordnung und der sittlichen Gesellschaftsordnung erscheint. Auf das Ausland (China, Frankreich, England, Flandern, Skandinavien usw.) ist in besonderen Kapiteln Bezug genommen. Beständig wird auf das harmonische Zusammenarbeiten der Seelsorge und Heilkunde gedrungen: Arzt und Pädagoge gehören nach dem Verfasser im Krüppelheim zusammen.

VERLAG VON F. C. W. VOGEL IN LEIPZIG

MEDIZINISCH-CHEMISCHES LABORATORIUMS-HILFSBUCH

VON

DR. MED. ET PHIL. LUDWIG PINCUSSOHN

Mit 75 Figuren und einer Spektraltafel
Preis dauerhaft gebunden M. 13.50

Berliner klinische Wochenschrift 1913, Nr. 6: Das vorliegende Buch stellt sich die Aufgabe, dem Mediziner, der sich mit physiologisch-chemischen Untersuchungen befassen will, zur Hand zu gehen. Dem Neuling soll es ratend zur Seite stehen, und dem weiter Fortgeschrittenen soll es als Nachschlagebuch dienen. Man kann wohl sagen, daß der Verfasser sich dieser nicht ganz leichten Aufgabe mit vielem Geschick entledigt hat. Denn es ist kein so einfaches Unternehmen, das ungeheure Gebiet der biochemischen Arbeitsmethoden in einem so engen Rahmen zur Darstellung zu bringen. Daß dabei das eine oder andere Kapitel etwas zu kurz gekommen ist, ist nur zu natürlich. Im großen und ganzen aber ist es dem Verfasser doch gelungen, den wesentlichsten Anforderungen, die man an ein solches Hilfsbuch stellen muß, gerecht zu werden. Die Einteilung und Anordnung des Stoffes ist durchaus zweckmäßig und übersichtlich, die Art der Darstellung klar und präzis. Eine große Reihe wichtiger Tabellen mathematischen, physikalischen und chemischen Inhaltes vervollständigen das Buch in erfreulicher Weise. Wohlgemuth.

XX.

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Greifswald.
(Direktor Prof. Dr. Morawitz.)

Beitrag zur Lehre von der Verfettung parenchymatöser Organe.

II. Mitteilung.

Von
Prof. Dr. **Oskar Groß** und Dr. **Friedrich Vorpahl.**

(Mit 1 Abbildung.)

In unserer ersten Veröffentlichung[1]) haben wir gezeigt, daß bei der Bebrütung fettfreier Nierenrinde von Kaninchen nach Art der Carrelschen Methode Fett auftreten kann, wir haben ferner erörtert, warum es sich um eine Fettbildung an Ort und Stelle handeln muß, und warum das Fett unmöglich von außen eingedrungen sein kann. Als Hauptbeweis hierfür führten wir die Tatsache an, daß wir auch dann in unseren Schnitten Fett nachweisen konnten, wenn wir die Bebrütung, statt in Plasma, in Ringerlösung vornahmen. Es blieb also nur noch die Frage zu entscheiden, ob es sich in unseren Versuchen um eine »Phanerose« von Fett handelte, d. h. ob nur »maskiertes«, vorher schon vorhandenes Fett zutage getreten ist, oder ob es sich tatsächlich um eine Fettbildung aus Eiweiß handelt.

Die Frage der Fettbildung aus Eiweiß hat eine große Literatur heraufbeschworen, die hier zu nennen zu weit führen würde. Wiederholt haben sich die Tagungen der deutschen Pathologischen Gesellschaft mit dieser wichtigen Frage beschäftigt, und das Hauptergebnis der in den letzten Jahren hierauf gerichteten Studien schien dies zu sein, daß eine Fettdegeneration im Virchowschen Sinne zur Unmöglichkeit gehört, daß es sich vielmehr bei der sog. fettigen Degeneration um eine Infiltration von Körperfett in degeneriertes Gewebe handele. Die degenerierte Zelle sucht ihren Zellbestand dadurch zu wahren,

---

1) Dieses Archiv Bd. 76, S. 336—344.

daß sie zirkulierendes Fett in sich aufnimmt. Ja sogar die Tatsache, daß die »verfetteten« Organe fettreicher sind, als normale wurde bestritten, vor allem durch die Untersuchungen Rosenfelds (1), die wir bereits an anderer Stelle angeführt haben. Es bestehen nach seinen Untersuchungen weitgehende Unterschiede zwischen morphologischen Veränderungen verfetteter Organe und ihrem Fettgehalt. Trotz reichlicher mikroskopischer Verfettung fand sich nicht mehr Fett als in den nicht verfetteten Organen. Ob man aber daraus, wie es Rosenfeld tut, den Schluß ziehen muß, daß nur die chemische Analyse über die Frage der Verfettung Antwort geben kann, daß die Schätzung des Fettes nach mikroskopischen Bildern zur Klärung der Fettfrage nicht beitragen kann, erscheint fraglich. Wenn manche Autoren annehmen, daß jedes Sichtbarwerden von Fett in degenerierten Organen als eine Infiltration aufzufassen sei, so glaubt Rosenfeld aus seinen Analysen den Schluß ziehen zu können, daß es neben der Infiltration auch eine »Phanerose« (Klemperer) von Fett gibt, d. h. das Fett war schon vorher in maskierter, präformierter Form in der Zelle vorhanden, es ist nur in eine mit unseren mikroskopischen Methoden nachweisbare Verbindung übergegangen, so daß es im mikroskopischen Bild sichtbar gemacht werden kann. So kommt es, daß man in verfetteten Organen keine größere Ausbeute an Fett bekommt als in nicht verfetteten. Das mikroskopische Bild täuscht. Orgler bestätigte Rosenfelds Untersuchungen. Auch er fand trotz hohen mikroskopischen Fettgehaltes niedere Analysenwerte für Fett.

Dietrich (2) untersuchte den Fettgehalt an Organstückchen, die er in die Bauchhöhle implantiert hatte, und die in den Randpartien Verfettung zeigten. Diese Versuche haben wir schon in der ersten Arbeit erwähnt. Wurde zunächst aus der Tatsache, daß das Fett nur in den Randpartien zu sehen war und daß es ganz fehlte, wenn er die implantierten Stücke in Kollodiumsäckchen einschloß, der Schluß gezogen, daß es sich nur um von außen eingewandertes Fett handeln könnte, so zeigten Analysen aus derartig gewonnenen Präparaten Dietrich, daß analytisch eine Fettansammlung nicht vorlag, daß sogar oft eine gewisse Fettverarmung bestand. Die Fettanhäufung am Rande sollte die Folge einer Resorption fettartiger Substanzen aus dem umgebenden Gewebe sein.

Andererseits wurden immer wieder Stimmen laut, die für die Möglichkeit einer Bildung von Fett aus Eiweiß eintraten. Es seien hier nur die Versuche von Weinland (3) erwähnt, der den Beweis einer Möglichkeit der Entstehung von Fett aus Eiweißkörpern erbracht hat.

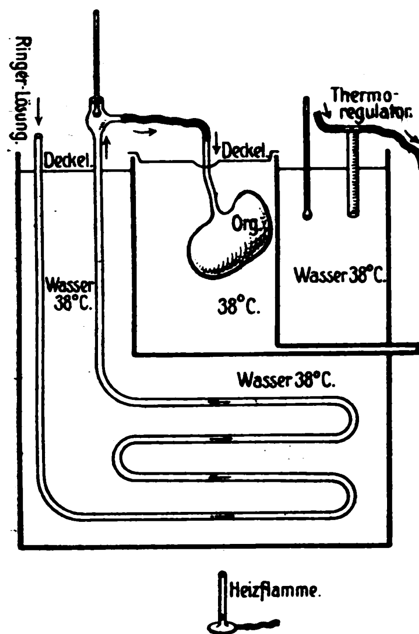
Ziehen wir aus diesen Betrachtungen das Fazit, so müssen wir eingestehen, daß die Frage der Möglichkeit einer Fettbildung aus Eiweiß zum mindesten noch unentschieden ist. Kann die Zelle aus Fett Eiweiß bilden? Ist das, was wir als Fettdegeneration bezeichnen, stets eine Fettinfiltration, oder nur eine Phanerose präformierten Fettes? Das sind alles Fragen, deren Beantwortung noch aussteht.

Wir glauben nun in unserer ersten Arbeit den Beweis dafür erbracht zu haben, daß das sichtbare Auftreten von Fett in Parenchymzellen — natürlich nur, soweit es sich nicht um eine physiologische Fettinfildration handelt — eine Funktion der lebenden Zelle ist, d. h. daß die Fettbildung nur dann auftritt, wenn die Zelle noch unter gewissen, wenn auch mangelhaften Ernährungsbedingungen steht, daß ferner zur Erhaltung dieser mangelhaften Zelltätigkeit die Ernährung durch Ringerlösung genügt. Wir versuchten daher die uns interessierende Frage an der überlebenden, mit Ringerlösung durchspülten Niere des Kaninchens zu lösen. Wir versuchten den Fettgehalt der Rinde beider Nieren eines Tieres getrennt zu bestimmen, und zwar einmal direkt, einmal nachdem wir die Niere ein- bis zweimal 24 Stunden mit Ringerlösung durchspült hatten. Wenn es gelingt, im mikroskopischen Bild durch Ausbrütung in Ringerlösung »Zellverfettung« zu erzielen, so muß das auch gelingen, wenn man die Niere mittels Durchspülen von Ringerlösung überleben läßt.

Es sei hier auf Versuche hingewiesen, die Leo (4) an der überlebenden Leber anstellte. Die Leber wurde in zwei Teile geteilt, die beiden Teile verschieden durchspült, und zwar der eine Teil als Kontrolle mit Ringerlösung, der andere Teil mit Ringerlösung, der Substanzen zugesetzt waren, von denen es bekannt ist, daß sie im lebenden Organismus »Verfettung« verursachen. Benutzt wurden die Lebern von Schildkröten und Kaninchen. Wesentliche Unterschiede wurden nicht gefunden, die Frage ließ sich so nicht entscheiden. Wir bedienten uns zu unserem Versuchszwecke eines einfachen, eigens zu unseren Versuchen konstruierten Apparates, der es gestattet, das Organ in genau konstanter Temperatur mit körperwarmer Flüssigkeit lange Zeit ohne besondere Aufsicht zu durchspülen. Der Apparat sei im folgenden kurz beschrieben.

Der Apparat besteht aus einem äußeren Topf aus Zink, der auf einem Dreifuß steht. In ihm ist ein zweiter kleinerer Zinktopf befestigt, der an seinem tiefsten Punkt einen durch den äußeren Mantel führenden Abfluß hat. Der äußere Topf ist mit körperwarmem Wasser gefüllt, außerdem geht durch ihn eine Wärmeschlange aus Glas, durch die die Ringerlösung durchfließt, ehe sie in das Organ durchgeleitet wird. Die Niere hängt in

dem inneren kleinen Gefäß, wird auf diese Weise körperwarm gehalten und mit körperwarmer Ringerlösung durchspült. Ein mit einer kleinen Heizflamme verbundener Thermoregulator sorgt dafür, daß die Temperatur des Wassermantels stets konstant bleibt. Die verbrauchte Ringerlösung fließt durch den Abfluß nach außen ab, wo sie eventuell aufgefangen werden kann. Der Apparat kann von jedem Klempner billig hergestellt werden.



Figur 1.

Die Versuchstiere wurden durch Nackenschlag getötet, der Bauch eröffnet, in die Nierenarterie der einen Seite eine feine Glaskanüle eingebunden, mit einer Rekordspritze zum Vertreiben der darin enthaltenen Luft sorgfältig Ringerlösung eingespritzt und in den Apparat gebracht. Hier blieb die Niere ein- bis zweimal 24 Stunden. Die andere Niere wurde direkt zur Verarbeitung genommen.

Zur Bestimmug des Fettes in den Rindenpartien der zu untersuchenden Organe wurde mit einer Schere die Rinde sorgfältig nach Abziehen der Kapsel abgetragen, indem besonders darauf geachtet wurde, daß wirklich nur die Rinde entfernt wurde. Die so gewonnenen Stücke — sowohl der frischen als auch der durchspülten Nieren — wurden auf einem Uhrglas gesammelt und bei einer Temperatur von 50—60° getrocknet. Danach wurden sie zu einem feinen Pulver in einer Reibschale zerrieben und gewogen. Da besonders die Rindensubstanz kleiner Tiere für eine Analyse zu gering ist, brauchten wir bei einer Reihe von Versuchen die zusammen verarbeiteten Nieren mehrerer Tiere, so daß die frisch gewonnenen und die durchspülten Nieren mehrerer Kaninchen zu je einer Analyse zur Verarbeitung kamen.

Zur Fettbestimmung benutzten wir zunächst die einfache Extraktion des Nierenrindenpulvers im Soxhlet-Apparat mit wasserfreiem Äther. Da dieses Verfahren zunächst nur zu unserer Orientierung dienen sollte und bekanntlich recht erhebliche Fehlerquellen in sich schließt, so brauchten wir fernerhin das von Rosenfeld angegebene Verfahren der Alkohol-Chloroformextraktion. Aber auch diesem Verfahren haften nach Glikin (5), Kumagawa-Suto (6) recht erhebliche Mängel an, die besonders darin bestehen, daß außer dem Fett auch noch andere Substanzen, vor allem stickstoffhaltige, extraktiert werden, andererseits nicht alle Fettprodukte in den Extrakt übergehen (Waldvogel 7). Wir benutzen daher, um schließlich von vornherein allen Einwänden zu begegnen, die wohl jetzt am meisten angewandte Methode von Kumagawa-Suto. Dieses Verfahren, das alle Fette und fettähnlichen Substanzen nach vorheriger Verseifung bestimmt, soll hier nicht näher beschrieben werden.

Gleich hier möchten wir aber erwähnen, daß wir mit allen drei Verfahren prinzipiell dasselbe Resultat erhielten. Wir unterlassen es daher auf eine Kritik der Methoden einzugehen, da das Prinzipielle in der Versuchsanordnung liegt.

Daß bei den meisten Versuchen Nierenstücke zur mikroskopischen Untersuchung entnommen wurden, ist selbstverständlich. Hierauf kommen wir noch später zu sprechen.

Im folgenden mögen einzelne Versuchsprotokolle, die alle auszuführen zu weit führen würde, folgen:

Versuch 1.

Kaninchen, durch Nackenschlag getötet.

a) Kaninchenniere direkt entnommen. Rinde abgetragen, getrocknet. Mikroskopische Untersuchung eines Kontrollstückes zeigt nirgends Fett. 0,387 g trockenes Pulver. Ätherextraktion im Soxhlet-Apparat. Extrakt. 0,049 = **12,6** % der Trockensubstanz.

b) Linke Niere 15 Stunden mit Ringerlösung durchspült,

Mikroskop: Osmiumfärbung, Sudanfärbung } deutliche Fettreaktion.

Rinde vorsichtig abgetragen, getrocknet. Zur Extraktion 0,294 g Trockensubstanz, Ätherextraktion im Soxhlet-Apparat.
Extrakt. 0,055 g = **18,7** % der Trockensubstanz.

Versuch 2.

Kaninchen, durch Nackenschlag getötet.

a) Rechte Niere direkt entnommen. Rinde abgetragen, getrocknet. 0,401 g trockenes Pulver.

Ätherextraktion im Soxhlet-Apparat. Extrakt. = 0,047 g = **11,7** % der Trockensubstanz.

b) Linke Niere 17 Stunden mit Ringerlösung durchspült. Rinde abgetragen, getrocknet. 0,421 g trockenes Pulver.

Ätherextraktion im Soxhlet-Apparat. Extrakt. = 0,081 g = **19,2** % der Trockensubstanz.

Versuch 3.

Bestimmung des Fettes nach Rosenfeld. Kaninchen durch Nackenschlag getötet.

a) Niere direkt zur Untersuchung entnommen. Rinde abgetragen, getrocknet. 0,293 g trockenes Pulver.

Extrakt. 0,0316 g = **10,8** % der Trockensubstanz.

b) Niere 24 Stunden mit Ringerlösung durchspült. Rinde abgetragen, getrocknet. 0,301 g trockenes Pulver.

Extrakt. 0,0518 g = **17,2** % der Trockensubstanz.

Versuch 4.

Analysen nach Kumagawa-Suto. Alter Hund, Teckel, sehr fettreich. Beiderseits Granularatrophie der Niere. Es ist dies der einzige an

Hundenieren ausgeführte Versuch. Werte über den Normalfettgehalt der Hundeniere können wir daher nicht geben.

a) Rechte Niere direkt entnommen. Rinde abgetragen, getrocknet. Mikroskopisch enthielt auch diese Niere Fett. Zur Fettbestimmung **2,220 g** Trockensubstanz. Darin Fett 0,278 g = **12,5%** der Trockensubstanz.

b) Linke Niere wurde 24 Stunden mit Ringerlösung durchspült. Rinde abgetragen, getrocknet. 1,315 g. Trockensubstanz. Darin Fett 0,275 g = **20,8%** der Trockensubstanz.

Daß die Trockensubstanzmenge der durchspülten Niere meist etwas geringer ist, als die der frischen Niere, hat seinen Grund darin, daß die durchspülten Nieren ödematös aussehen und dadurch die Grenze zwischen Rinde und Mark verschwommen war. Es wurde daher mit besonderer Vorsicht, unter besonderer Schonung des Markes vorgegangen, in dem Bestreben, lieber etwas weniger Substanz zur Bestimmung zu erhalten. Daher scheinen die Werte für die gewonnene Trockensubstanz etwas niedriger. Wir weisen ausdrücklich bei diesem Versuch darauf hin, daß auch in der frisch entnommenen Niere mikroskopisch Fett nachweisbar war. Das ist übrigens bei Hunden meistens der Fall. Aber es dürfte kein Zufall sein, daß wir in der durchspülten Niere, in der wir auch analytisch erheblich mehr Fett finden, mikroskopisch ein ganz anderes Bild der Verfettung bekamen. Fanden wir in der direkt untersuchten Niere nur einzelne Fettropfen, die nur an manchen Stellen in etwas größeren Mengen angehäuft waren, so war andererseits in der durchspülten Niere das Fett in dichten Schollen abgelagert, das mit Sudan gefärbte Präparat war schon makroskopisch rot, alle Zellen der Glomeruli und Tubuli waren mit Fett direkt vollgepfropft. Der Unterschied war ganz außerordentlich groß. Trotzdem sahen wir in der Folge davon ab, Hundenieren zu benutzen, da hier normalerweise schon Fett vorhanden ist, und wir uns dem Vorwurf eines zufälligen Verhaltens entziehen wollten.

Versuch 5.

Kaninchen, durch Nackenschlag getötet.

a) Eine Niere sofort entnommen, mit kalter Ringerlösung ein paar Minuten durchspült, um die Niere blutfrei zu machen. Rinde abgetragen, getrocknet.

0,462 g Trockensubstanz, zur Fettbestimmung nach Kumagawa-Suto darin Fett = 0,052 g = **11,25%** der Trockensubstanz.

b) Andere Niere 14 Stunden mit Ringerlösung durchspült. Rinde abgetragen, getrocknet. 0,396 g Trockensubstanz zur Fettbestimmung nach Kumagawa-Suto, darin Fett 0,075 g = **19%** der Trockensubstanz.

Versuch 6.

Verarbeitet wurden die Nieren von je drei Kaninchen.

a) Direkte Verarbeitung wie oben. Mikroskopisch kein Fett. 2,107 g Trockensubstanz, darin (nach Kumagawa-Suto) 0,240 g Fett = **11,3** % der Trockensubstanz.

b) Die drei Nieren der anderen Seite 24 Stunden durchspült. Mikroskopisch nur in einer Niere Neutralfett nachweisbar, in den beiden anderen nicht. 1,266 g Trockensubstanz, darin Fett 0,211 g = **16,6** % der Trockensubstanz.

Versuch 7.

Nieren von drei Kaninchen.

a) Die der einen Seite direkt verarbeitet. Rinde abgetragen. 2,31 g Trockensubstanz, darin Fett 0,284 g = **12,3** % der Trockensubstanz.

b) Die Nieren der anderen Seite 17 Stunden durchspült. 2,43 g Trockensubstanz, darin Fett = 0,479 g = **19,7** % der Trockensubstanz.

Betrachten wir diese Versuche, so sehen wir, daß wir in der künstlich nachgespülten Niere in allen Fällen eine wesentliche Vermehrung der Fette vor uns haben, einerlei, welche Methode der Fettbestimmung wir in Anwendung bringen. Wir könnten noch weitere Versuchsprotokolle als Beispiele bringen, glauben aber, daß die beschriebenen Versuche genügen. Sie stehen durchaus im Einklang mit unseren in der ersten Veröffentlichung niedergelegten Versuchsresultaten. Es bleibt noch übrig einigen Einwänden zu begegnen, die man unserer Versuchsanordnung machen könnte: Zunächst könnte man einwenden, daß es sich nur um eine scheinbare Vermehrung des Fettes handelt, daß durch den Durchspülungsvorgang Eiweißkörper oder jedenfalls Substanzen, die bei der Fettbestimmung nicht mitbestimmt werden, ausgewaschen werden, daß es dadurch zu einer relativen Vermehrung des Fettes kommt. Diesen Einwand, den wir voraussahen, hat uns Rosenfeld in der Tat auf dem Kongreß für Innere Medizin, wo wir über unseren Versuch kurz berichteten, auch gemacht. Dem widerspricht aber schon die Tatsache, daß wir in der abgetragenen Rinde in manchen Versuchen nicht nur relativ, sondern auch absolut mehr Fett bekamen, als in der frisch untersuchten. Nun ist ja das Abtragen der Rinde kein quantitatives Vorgehen und auch nicht als Beweis anzusehen. Wir mußten also den Beweis erbringen, daß es sich nicht um eine Anschwemmung von Substanzen und dadurch bedingte Fettvermehrung handelt. Zu diesem Zweck wurden beide Nieren unter sonst gleichen Bedingungen durchspült, nur mit dem Unterschied, daß die eine Niere warm gehalten wurde und die Durchspülungsflüssigkeit in unserem Apparat Körpertemperatur erhielt, die andere Niere aber in einem zweiten ungeheizten Apparat,

also bei Zimmertemperatur, durchspült wurde. Wenn es sich um eine Ausschwemmung von Nierensubstanz handelt, so müssen wir in beiden Fällen genau dasselbe Resultat erhalten. Bei dem an sich geringen Temperaturunterschied von 18° ist nicht anzunehmen, daß etwa die wärmere Lösung wesentlich mehr ausschwemmen kann, als die bei Zimmertemperatur gehaltene.

Das Resultat dieses Versuches zeigt Protokoll Nr. 7.

Versuch 8.

Nieren von Kaninchen.

a) Niere der einen Seite kalt durchspült. 24 Stunden. Nierenrinde abgetragen, getrocknet, pulverisiert. Fettbestimmung nach Kumagawa-Suto. Trockensubstanz 0,501 g, darin Fett 0,0515 g = **10,27%** der Trockensubstanz.

b) Andere Niere körperwarm, mit Ringerlösung durchspült, 24 Stunden. Nierenrinde abgetragen, getrocknet, pulverisiert. Fettbestimmung nach Kumagawa-Suto. Trockensubstanz 0,482 g, darin Fett 0,084 g, 17,4%.

Ein zweiter entsprechend angestellter Versuch ergab dasselbe Resultat. Die Versuche zeigen, daß die Fettvermehrung nicht als eine relative aufzufassen ist, sondern daß in der Tat mehr Fett in der warm durchspülten Niere vorhanden ist. Selbst wenn die warme Ringerlösung in höherem Grade imstande wäre, Substanzen aus der Niere auszuspülen und so eine Fettvermehrung vorzutäuschen, als die zimmerwarme Lösung — was unwahrscheinlich ist —, so kann man doch unmöglich annehmen, daß die zimmerwarme Ringerlösung überhaupt nicht imstande sein sollte, etwas auszuwaschen. Das ist unmöglich. Und da wir in der mit kalter Ringerlösung durchspülten Niere durchaus dieselben Fettwerte fanden, wie gewöhnlich, so kann man mit Sicherheit annehmen, daß dieser Einwand hinfällig ist, daß eine Ausschwemmung der Niere in höherem Grade nicht statthaben kann. Ein zweiter Einwurf scheint zunächst schwieriger zu beantworten.

Wenn es auch in einer Reihe von Versuchen gelang, in der durchspülten Niere im Gegensatz zu der frisch bearbeiteten, Neutralfett nachzuweisen, so glückte uns das durchaus nicht in allen Fällen. Das erschien auffällig; bei näherer Überlegung sagten wir uns aber, daß, wenn aus Eiweiß Fett gebildet wird, nicht angenommen werden kann, daß das ganze Neutralfett aus Eiweiß gebildet wird, sondern nur die Fettsäure. Das Glyzerin dürfte wohl aus anderen löslichen Substanzen entstehen; wenn auch eine Ausschwemmung von Eiweißkörpern uns ausgeschlossen erscheint, so können leicht lösliche Körper,

z. B. Kohlehydrate, sehr wohl durch die Ringerlösung entfernt werden, es ist sogar anzunehmen, daß das geschieht; doch sind die Mengen viel zu gering, als daß man das quantitativ nachweisen könnte, so daß dadurch eine Verschiebung der Verhältnisse einträte, derartig, daß es zu einer relativen Vermehrung des Fettes käme. Werden aber diese Körper ausgewaschen, so fehlt es an einem Substrat für das Glyzerin, so daß es nicht zur Neutralfettbildung kommen kann.

Diese theoretische Anschauung erklärt vollkommen, warum man nur in manchen Fällen Neutralfett nachweisen kann. Wir setzten nun der Ringerlösung im Verhältnis 1:5000 bis 10000 Glyzerin zu, um zu sehen, ob die überlebende Zelle imstande ist, dieses Glyzerin an die von ihr gebildete Fettsäure zu binden. In allen Fällen, in denen wir diesen Versuch machten, gelang es uns leicht, Neutralfett nachzuweisen. Wir glauben daher, daß unsere Anschauung zu Recht besteht.

Fassen wir das Ergebnis unserer Untersuchungen zusammen, so können wir folgendes sagen:

1. In künstlich körperwarm durchspülten Nieren läßt sich nach der Methode nach Kumagawa-Suto, aber auch nach Rosenfeld und mit einfacher Ätherextraktion, eine sichere Fettvermehrung nachweisen.

2. Diese Fettvermehrung kann nicht eine scheinbare, durch relative Vermehrung des Fettgehaltes der Organe infolge von Ausschwemmung von Eiweißsubstanz sein.

3. Das gebildete Neutralfett ließ sich in manchen Fällen mikroskopisch nachweisen. Stets ist dies der Fall, wenn man der Durchspülungsflüssig Glyzerin zusetzt.

Wir schließen also aus unseren Versuchen, daß die Zelle sehr wohl imstande ist, aus Eiweiß Fettsäure zu bilden und glauben, den Beweis hierfür erbracht zu haben.

Literatur.

1. Rosenfeld, Verhandlungen des Kongresses für Innere Medizin 1897, 1902; Verhandlung der Patholog. Gesellschaft 1903. — 2. Dietrich, Lubarsch-Ostertag, Ergebnisse der Pathologie Bd. XIII; Münch. med. Wochenschr. 1904. — 3. Weinland, Zeitschr. f. Biolog. Bd. 51, S. 197. — 4. Leo, Biochem. Zeitschr. Bd. 48, S. 297. — 5. Glikin, Pflügers Archiv 95, S. 207. — 6. Kumagawa-Suto, Biochem. Zeitschr. Bd. 8, S. 212. — 7. Waldvogel, Virchows Archiv 177, S. 1.

XXI.

Arbeiten aus dem Pharmakologischen Institut zu Göttingen.

2. Reihe.

16. Äußere und innere Pankreasfunktion.

I. Sekretin und Zuckerassimilation.

Von

O. Loeb und H. Stadler.

I.

Die wichtige Entdeckung des Sekretins durch Bayliss und Starling[1]) ergibt die Möglichkeit, den Zusammenhang zwischen der äußeren und der sogenannten inneren Sekretion des Pankreas experimentell zu prüfen. Wir können die Fragestellung dahin formulieren, ob die äußere Funktion auch die innere beeinflußt oder beide voneinander unabhängig sind.

Nach Injektion von Sekretin produzieren die Acini eine die normale um das Vielfache übertreffende Sekretmenge. Es wäre also denkbar, daß bei dieser Überfunktion der Acinizellen auch die innere Funktion in positivem oder negativem Sinne eine Veränderung erleidet, vorausgesetzt, daß die Partialorgane der Zelle, die die äußere Funktion besorgen, auch an der inneren teilnehmen. Diese Annahme hat sehr viel für sich, nachdem U. Lombroso[2]) in seinem ausgezeichneten kritischen Essay, das sich auch auf eine große Anzahl eigener Versuche stützt, wahrscheinlich gemacht hat, daß sowohl Acini als Insulae an der inneren Funktion teilnehmen. Wegen Einzelheiten verweisen wir auf das Essay dieses Forschers.

Ließe sich erweisen, daß nach Injektion von Sekretin die Funktionsäußerung der »inneren Sekretion« steigt, so wäre freilich einzu-

---

1) Bayliss, W. A. u. Starling, E. H., Journ. of physiol. 28, Nr. 5, siehe auch »Die chem. Koordination der Funktionen des Körpers«. Ergebn. d. Physiol. 5. Jahrg. 1906, S. 683.

2) Lombroso, U., Ergebn. d. Physiol. 9. Jahrg. 1910, S. 5.

wenden, daß im Sekretin, dessen chemische Natur uns ja unbekannt ist, mehrere Substanzen enthalten sein können, die unabhängig voneinander wirken. Ein negativer Ausfall, d. h. der Befund, daß die maximal gesteigerte äußere Sekretion die innere nicht beeinflußt, würde ohne weiteres den Schluß zulassen, daß äußere und innere Funktion sicher zeitlich und wohl auch örtlich nicht miteinander verknüpft sind und daß speziell Sekretin auf die innere Funktion im normalen Organismus nicht wirkt. Wie weit eine solche Feststellung auch auf den pathologischen Organismus übertragen werden könnte, würde dann noch eine besondere Frage bleiben.

Ein Befund der gegenseitigen Unabhängigkeit von äußerer und innerer Funktion würde noch keinen Beweis für die sogenannte dualistische[1]) Theorie bilden, die im Gegensatz zu U. Lombroso annimmt, daß äußere und innere Pankreassekretion als getrennte Funktionen gesonderter morphologischer Gebilde (Zellen) anzusprechen sind, da verschiedene Funktionen nicht notwendig auf zwei verschiedene morphologische Gebilde verteilt zu sein brauchen.

Dale[2]) hatte früher angegeben, daß durch die Sekretinwirkung insbesondere bei Tieren, die in schlechter Verfassung sind, die Entleerung der zymogenen Granula und der Verlust an Protoplasma der Acinizellen so weit gehen können, daß sie den Zellen der Langerhansschen Inseln gleichen. Würden tatsächlich durch Sekretin Langerhanssche Inseln beeinflußt oder gar neu gebildet werden, so wäre das für unsere Fragestellung von besonderem Interesse, weil viele Forscher ja diesen Zellgruppen speziell oder gar allein die innere Funktion im Zuckerstoffwechsel zuschreiben. Nun hat aber neuerdings Homans[3]) ebenfalls im Starlingschen Laboratorium diese Frage wieder aufgenommen mit dem Resultate, daß durch fortgesetzte Injektion von Sekretin eine Umwandlung von Acini in Inseln nicht stattfindet. Er konnte nur konstatieren, daß die insulären Zellen ihre Granulationen so weit verlieren, daß sie den Zellen der Drüsenausführungsgänge ähnlich werden. Dieser Befund erweist immerhin eine Beeinflussung der Langerhansschen Inseln durch Sekretin, so daß a priori auf Grund der Tatsachen, die für einen Zusammenhang dieser Zellgebilde mit der inneren Funktion sprechen, an eine Beeinflussung der inneren Funktion durch Sekretin gedacht werden kann.

Die Vieldeutigkeit der Fragestellung ist nun durch das experimentelle Ergebnis, das wir im folgenden wiedergeben, vereinfacht worden. Es hat sich herausgestellt, daß Sekretin die innere Funktion, gemessen an der Assimilation von intravenös zugeführter Dextrose, nicht beeinflußt.

---

1) U. Lombrosos Bezeichnung.
2) Dale, Phil. Trans. Roy. Soc. 197, 25, 1905.
3) Homans, Proc. Royal Soc., 86. Ser., Bd. 4, 585, S. 73—88.

II.

Unsere Versuche wurden an Kaninchen vorgenommen. Sie gehen von der Annahme aus, daß die innere Funktion des Pankreas auch bei dieser Tierart die bekannte Rolle im Zuckerstoffwechsel spielt, obwohl ein experimenteller Beweis hierfür bisher nicht erbracht ist und auch nicht erbracht werden kann, weil die anatomischen Verhältnisse beim Kaninchen es nicht erlauben, eine vollständige Pankreasexstirpation vorzunehmen.

Wir untersuchten den Einfluß des Sekretins auf die Assimilation von intravenös eingespritztem Traubenzucker. Gilbert und Carnot[1]) hatten wohl zuerst zur Bestimmung der Ausnutzung von Zucker sich der intravenösen Injektion beim Kaninchen bedient, wodurch, wie Franz Blumenthal[2]) hervorhebt, die bei der Darreichung per os durch den Resorptionsgrad usw. gegebenen Komplikationen vermieden werden. Bekanntlich wird die Zuckerassimilation klinisch durch die Assimilationsgrenze (Hofmeister)[3]) gemessen, d. h. durch die Menge Zucker, deren stomachale Zuführung eben schwache Glykosurie erzeugt[4]). Blumenthal hat nun für das Tierexperiment in Hofmeisters Laboratorium eine Versuchsanordnung ausgearbeitet, an die wir uns im wesentlichen anlehnen konnten. Er bestimmte einerseits diejenige Zuckermenge, die bei einmaliger intravenöser Injektion innerhalb weniger Minuten zugeführt werden kann, ohne daß Glykosurie auftritt und bezeichnet diesen Grad des Zuckeraufnahmevermögens als Sättigungsgrenze. Andererseits bestimmte er die Assimilationsgröße des Zuckers. Diese muß neben dem Sättigungsvermögen der Gewebe abhängig sein vom Verbrauchsvermögen des Körpers, das sich in der Zuckermenge charakterisiert, die während längerer Zeit außer der Sättigungsdosis zugeführt werden kann, ohne daß Glykosurie eintritt bzw. zugeführt werden muß, damit es eben zur Glykosurie kommt. Auf diese Weise wird der Ausnutzungskoeffizient bzw. die Ausnutzungsgrenze bestimmt. (Gilbert und Carnot, Blumenthal.)

Unsere Versuchsanordnung war demnach folgende: Ausgewachsene männliche Kaninchen (deutsch-französische Kreuzungsrassen) wurden gleichmäßig mit Grünfutter ernährt und durch genaue Temperaturmessungen und Wägungen auf ihren nomalen Gesundheitszustand

1) Gilbert u. Carnot, Compt. rend. Soc. Biolog. 50, S. 330.

2) Blumenthal, Franz, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 6, 1905, S. 329.

3) Hofmeister, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 25, S. 240.

4) Blutzuckerbestimmungen haben wir bisher nicht vorgenommen, da die exakteren mikroanalytischen Verfahren noch nicht bekannt waren. Für unsere Fragestellung reichte die Bestimmung des Harnzuckers zunächst aus.

geprüft. Zur Injektion in eine Ohrvene verwandten wir 20%ige sterile wässerige Lösungen von Traubenzucker (purissimum Merck). Die Lösungen wurden für alle folgenden Versuche auf einmal hergestellt, in Meßgefäßen sterilisiert und aufbewahrt. Vor und nach der Injektion, und zwar sofort wie auch in etwa 1/4stündigen Abständen wurde die Temperatur gemessen, wobei gleich bemerkt sei, daß in allen Versuchen die Temperatur keinerlei abnorme Schwankungen zeigte. Der Urin wurde, nachdem wir uns vor der Injektion von der Abwesenheit reduzierender Substanzen überzeugt hatten, nach 20—40 Minuten durch Katheterisierung gesammelt und nach Nylander auf Zucker untersucht. Um Irrtümer auszuschalten, wurde vor jeder Einspritzung die Blase mit Wasser ausgespült. Wir halten diese Vorsichtsmaßregel für notwendig.

Wie Blumenthal konnten auch wir bei der angewandten Versuchsanordnung, die nur eine minimale Zuckerausscheidung ergeben konnte, auf eine quantitative Zuckerbestimmung verzichten. Zur Feststellung geringer Unterschiede orientierten wir uns dahin, daß Kaninchenharn bei einem Gehalte von 5‰ eine stark positive (= + +), ein solcher von 2‰ eine deutlich positive (= +) und ein Gehalt von 1‰ Zucker eine sehr schwach positive (= ±) Reaktion nach Nylander gab. Die Harnmengen, die zur Untersuchung verwandt wurden, waren immer ungefähr dieselben. In einzelnen näher bezeichneten Versuchen wurde der zu untersuchende Harn zuerst auf die Hälfte seines Volumens eingedampft.

Zur Bestimmung des Ausnutzungskoeffizienten wurden in den ersten Annäherungsversuchen nach Einspritzung der vorher bestimmten Sättigungsdosis in kürzeren Abständen steigende Zuckermengen injiziert, bis Glykosurie auftrat. Die Summe der eingespritzten Mengen dividiert durch die Anzahl Minuten, ergab dann angenähert den Ausnutzungskoeffizienten pro Minute. Durch Injektion der diesem Koeffizienten entsprechenden Zuckermenge nach vorheriger Sättigung, die wir im Gegensatz zu Blumenthal durch eine fortgesetzte Injektion herbeiführten, gelang es dann, eine ganz geringe Glykosurie in gleichmäßiger Weise viele Stunden lang zu unterhalten, die bei geringer Verminderung der Dosis sofort verschwand. Die Angaben Blumenthals, daß die Geschwindigkeit der Injektion, sowie die Menge des zugeführten Lösungsmittels keine oder eine höchst unbedeutende Rolle hinsichtlich der Glykosurie spielen, können wir für die Mehrheit der Versuche bestätigen. Um aber vor allen Eventualitäten gesichert zu sein, zogen wir es vor, stets dieselbe Konzentration (20%) zu wählen und jede Injektion in der Weise auszuführen, daß etwa

2 ccm der Lösung pro Minute einflossen. Wir bemerken noch, daß es sehr wichtig ist, jeden gröberen Eingriff zu vermeiden, weshalb wir nur Tiere verwandten, die bei der Einspritzung höchstens ganz lose gehalten werden mußten. Mit dieser Versuchsanordnung ist es also möglich, schon eine sehr geringe Verschiebung des Zuckerausnutzungskoeffizienten durch irgendwelche äußere Beeinflussung nachzuweisen.

III.

In einer Anzahl von Versuchen bestimmten wir nun zunächst die Sättigungsgrenze und an dem mit Zucker gesättigten Organismus den Ausnutzungskoeffizienten.

Die folgende Tabelle 1 gibt die Versuche über die Bestimmung der Sättigungsgrenze wieder. Dabei ist der Übersichtlichkeit halber

Tabelle 1.

Bestimmung der Sättigungsgrenze. In der Minute je 2 ccm 20%ige Dextroselösung intravenös injiziert.

Datum	Tier Nr.	Gewicht in g	Temperatur °C	Injizierte Zuckermenge in ccm	Injizierte Zuckermenge in g	Zucker-reaktion
7. VI. 10	I	2100	39,7	10,00	2,00	−
23. » »		2400	40,1	10,50	2,10	±
14. » »		1900	39,3	11,00	2,20	+
9. » »		2300	39,5	12,00	2,40	+ +
7. VI. 10	VI	2450	39,3	12,00	2,40	−
18. » »		2500	39,5	12,25	2,45	−
14. » »		2150	38,2	12,75	2,55	±
9. » »		2700	39,5	13,50	2,70	+
8. VI. 10	VIII	2800	39,6	12,50	2,50	±
14. » »		2700	40,1	12,75	2,55	−
11. » »		2700	39,9	13,50	2,70	+
7. VI. 10	XI	3100	39,6	12,50	2,50	−
13. » »		2900	39,1	12,75	2,55	−
14. » »		2820	39,7	13,00	2,60	−
9. » »		3200	39,4	13,50	2,70	+
8. VI. 10	XII	2200	39,5	12,00	2,40	−
14. » »		2000	39,0	13,00	2,60	+
25. VI. 10	XV	4600	40,1	18,00	3,60	−
27. » »		4400	39,2	19,50	3,90	±
21. VII. 10		4200	39,5	20,00	4,00	+
12. XI. 10	XIX	3550	39,3	13,00	2,60	−
4. » »		3350	39,4	13,50	2,70	+
18. » »		3200	39,5	13,50	2,70	+
2. » »		3200	39,6	14,00	2,80	+

die Reihenfolge der an jedem Tiere vorgenommenen Versuche nicht nach den zeitlichen Daten, sondern nach der Höhe der injizierten Zuckermenge angeordnet.

Die von uns festgestellten Zahlen zeigen, daß die Sättigungsgrenze bei ein und demselben Tier, wie schon Blumenthal gefunden hat, ziemlich konstant ist. Von Interesse ist, daß diese Sättigungsgrenze nicht streng abhängig ist vom Gewichte der Tiere, wie auch im speziellen von gewissen Gewichtsschwankungen ein und desdelben Tieres. Es ist merkwürdig, daß Gewichtsschwankungen ein und desselben Tieres für die »Glykogensättigung« nicht in Betracht zu kommen scheinen.

Die folgende Tabelle 2 gibt die Versuche zur Feststellung des Ausnutzungskoeffizienten wieder. Wie die Sättigungsgrenze ist auch der Ausnutzungskoeffizient bei den einzelnen Individuen verschieden, ohne daß sich irgendwelche Beziehungen wie z. B. zum Körpergewicht finden lassen. Die Versuche zeigen weiter, daß der Ausnutzungskoeffizient auch bei ein und demselben Tiere im Gegensatz zur Sättigungsgrenze Schwankungen unterliegt, die sich in einer Steigerung des Ausnutzungsvermögens im Laufe der Zeit zeigen.

Tabelle 2.

Bestimmung des Ausnutzungskoeffizienten.

Datum	Tier Nr.	Gew. in g	Temp. °C	Sättig.-Dosis Gramm Zucker		Ausnutzungsdosen pro Minute Gramm Zucker						Versuchsdauer in Stunden
						erste		letzte		mittel		
23. VI. 10	I	2400	40,1	2,1	±	0,015	±	0,015	±	0,015	±	$2\frac{1}{2}$
12. XII. 10	III	3200	39,5	2,65	+	0,033	—	0,036	±	0,035	±	2
25. VI. 10	XI	2900	39,1	2,60	+	0,015	—	0,015	—	0,015	—	3
29. » »		2700	39,9	2,60	—	0,02	+	0,02	+	0,02	+	5
21. VIII. 10		2650	39,5	2,60	+	0,0175	+	0,0175	+	0,0175	+	1
23. » »		2650	39,2	2,40	±	0,0175	±	0,0175	—	0,0175	—	3
25. XI. 10	XXI	3400	39,5	2,65	±	0,022	—	0,035	±	0,028	±	7
2. XII. 10		3550	39,7	2,65	±	0,028	—	0,040	±	0,033	±	7
13. » »		3500	39,4	2,65	—	0,036	—	0,036	±	0,036	±	$1\frac{3}{4}$
19. » »		3650	39,3	2,75	±	0,038	—	0,042	±	0,04	±	$4\frac{1}{4}$
23. XI. 10	XX	3250	39,5	2,60	±	0,020	—	0,020	—	0,020	—	$3\frac{1}{4}$
25. » »		3350	39,1	2,60	±	0,022	—	0,030	+	0,025	±	$6\frac{1}{4}$

IV.

Versuche mit Sekretin.

Das Sekretin wurde nach den im Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden von Abderhalden, Band 3, Seite 418 beschriebenen, von Starling und Bayliss u. a. ausgearbeiteten Methoden dargestellt.

Präparat A: Die Schleimhaut des Duodenums und oberen Ileums von ad hoc getöteten Hunden, die 24 Stunden gefastet hatten, wird abgeschabt, mit Sand unter Zusatz von 0,4 %iger Salzsäure verrieben, aufgekocht, während des Kochens mit Natronlauge neutralisiert, dann mit Essigsäure schwach angesäuert, eine Viertelstunde weiter im Kochen erhalten, koliert und wiederholt filtriert. Es restiert eine gelbe, durch Fetttröpfchen mehr oder weniger getrübte Flüssigkeit. Weitere Reinigung durch Versetzen mit viel Alkohol und Äther. Der Niederschlag wird abfiltriert, das Sekretin bleibt in Lösung und wird durch Eindampfen auf dem Wasserbade als fetthaltige Schmiere gewonnen.

Präparat B: Zur Gewinnung eines fettfreien Präparates wird die Schleimhaut zuerst mit 96 %igem Alkohol unter Zusatz von Sand verrieben und im Rundkolben mit Rücklaufkühler drei Stunden zum Sieden erhitzt, vom Rückstand ab dekantiert und filtriert. Rückstand wie bei Präparat A weiter behandelt.

Präparat C: Der Alkohol-Ätherextrakt wird im Vakuum bei etwa 50° C eingedampft. Es bleibt ein honigartiger, zäher Rückstand, der in Wasser leicht löslich ist.

Die Wirksamkeit der Präparate wurde an Hunden und Kaninchen nach intravenöser Injektion durch Beeinflussung des Pankreassaftflusses festgestellt. Die Präparate A und B waren mäßig, aber deutlich wirksam, Präparat C war stark wirksam, indem es die Pankreassekretion um das Fünf- bis Zehnfache steigerte. Es ist bemerkenswert, daß das Präparat C lange Zeit haltbar, insbesondere gegen Sauerstoff ganz unempfindlich war. Eine in offener Kristallisierschale aufbewahrte Portion erwies sich noch nach drei Monaten als voll wirksam. Die Darstellungsmethode C erlaubt also die Herstellung eines Präparates von monatelang, vielleicht dauernd gleichbleibender Wirksamkeit.

Da sich in den orientierenden Versuchen gezeigt hatte, daß die Ausnutzungsgrenze bei ein und demselben Tiere innerhalb weniger Tage beträchtlichen Schwankungen unterliegen kann, so wurde bei den Sekretinversuchen erst die Ausnutzungsgrenze in der früher beschriebenen Weise ermittelt, und von dem Zeitpunkte an, wo eine konstant bleibende schwache Glykosurie einsetzte, Sekretin bei entsprechender weiterer Zuckerzufuhr intravenös injiziert. Eine Verschiebung der Ausnutzungsgrenze nach oben oder unten mußte so einwandfrei festzustellen sein. Tabelle 3 gibt die Versuche über das Verhalten der Sättigungsgrenze wieder, Tabelle 4 orientiert über den Ausnutzungskoeffizienten nach Injektion von Sekretin.

Tabelle 3.

Sekretin und Sättigungsgrenze. Sekretin A.

Datum	Tier Nr.	Gewicht in g	Temp. °C	Zeit der Injektion	Sättig.-Dosis g	Sekretin ccm	Zucker-reaktion
23.VII.10	III.	3000	39,6	—	2,6	—	±
29. » »	»	2900	39,6	4,45 Uhr	—	10	
				5,22 »	2,8	—	
				5,27 »	—	10	
				6,00 »	—	—	±
23.VII.10	XI.	2650	39,5	—	2,4	—	±
29. » »	»	2630	39,7	4,40 »	—	10	
				5,15 »	2,5	—	
				6,00 »	—	—	—
				6,20 »	—	10	
				7,25 »	—	—	—
				8,30 »	2,65	10	
				10,00 »	—	—	+
25.VII.10	VIII.	2450	38,8	—	2,3	—	+
29. » »	»	2400	39,0	5,00 »	—	10	
				5,10 »	2,2	—	
				6,00 »	—	—	+

Tabelle 4.

Versuche über den Einfluß von Sekretin auf den Ausnutzungskoeffizienten an Kaninchen XX.

Versuch 1. 14. XII. 10. 3300 g. Temp. 39,2°. Sekretin B.

Zeit der Injektion	Sättigungs-dosis g	Ausnutzungsdosen gesamt	Ausnutzungsdosen pro Min.	Sekretin-lösung 1% ccm	Zucker-reaktion
10,19 Uhr	2,5	—	—	—	±
11,23 »	—	1,98	0,033	—	±
12,27 »	—	2,06	0,034	2×1,5	±
1,11 »	—	1,44	0,033	3×2,0	±
2,20 »	—	2,34	0,033	3×2,0	±
3,20 »	—	2,0	0,033	3×1,0	±

Versuch 2. 20. XII. 10. 3550 g. Temp. 38,6°. Sekretin C.

Zeit der Injektion	Sättigungsdosis	Ausnutzungsdosen		Sekretinlösung 1%	Zuckerreaktion
	g	gesamt	pro Min.	ccm	
12,17 Uhr	2,5	—	—	—	+
1,17 »	—	2,0	0,032	—	±
2,22 »	—	1,95	0,030	—	±
3,7 »	—	1,50	0,033	3 × 2,5	∓[1])
4,17 »	—	2,32	0,033	3,0	∓
5,3 »	—	1,50	0,033	3,3	∓
6,10 »	—	2,15	0,032	—	∓

Versuch 3. 22. XII. 10. 3200 g. Temp. 39,1°. Sekretin C.

Zeit der Injektion	Sättigungsdosis	Ausnutzungsdosen		Sekretinlösung 1%	Zuckerreaktion
	g	gesamt	pro Min.	ccm	
10,30 Uhr	2,5	—	—	—	+
11,30 »	—	2,0	0,033	—	+
12,33 »	—	1,94	0,033	—	±
1,37 »	—	2,1	0,033	—	∓
2,44 »	—	2,25	0,033	3 × 3	+
3,50 »	—	2,12	0,032	3,5	+
4,34 »	—	1,78	0,032	3,5	±

Analoge Resultate wurden durch eine Reihe weiterer Versuche erzielt. Die Betrachtung der Versuchstabellen ergibt, daß sowohl die Sättigungsgrenze als auch der Ausnutzungskoeffizient in nennenswerter Weise nicht beeinflußt werden.

Eine Beeinflussung der Zuckerassimilation durch Sekretin findet also nicht statt. Äußere Sekretion und innere Funktion des Pankreas sind voneinander unabhängig.

Dabei bleibt es unentschieden, ob sie denselben oder verschiedenen Zellgebilden zukommen.

Versuche über die Beeinflussung experimenteller Glykosurien durch Sekretin sind noch nicht abgeschlossen und sollen später mitgeteilt werden.

1) ∓ = schwach positive Nylandersche Reaktion nach Einengen des Urins auf die Hälfte.

XXII.

Aus der I. inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses Charlottenburg-Westend.
(Prof. Dr. Umber.)

Die Ausnutzung des α-Glykoheptonsäurelaktons (Hediosit) beim Diabetischen und Nichtdiabetischen[1]).

Von
Dr. Rudolf Lenel.

Das α-Glykoheptonsäurelakton ist von G. Rosenfeld in die Therapie des Diabetes eingeführt worden. Er und eine Reihe anderer Autoren[2]) haben festgestellt, daß das Hediosit in kleinen Dosen (10—30 g pro die) imstande ist, die Glykosurie des Diabetikers wesentlich herabzusetzen, während eine deutliche antiketogene Wirkung nur ganz ausnahmsweise beobachtet werden konnte. Doch gelang es Pringsheim in einem Fall von durch Kohlehydratkarenz experimentell erzeugter Azidose, diese durch Hediositgaben zu beseitigen. Auch auf der Umberschen Abteilung sind in den letzten zwei Jahren bei zahlreichen quantitativ eingestellten Diabetikern der Stoffwechselstation Versuche mit Hediosit angestellt worden. Auch hier wurde beobachtet, wie Umber an anderer Stelle[3]) mitgeteilt hat,

---

1) Für die hier mitgeteilten Versuche haben uns die Höchster Farbwerke in dankenswertester Weise große Mengen Hediosit zur Verfügung gestellt.

2) Rosenfeld, G., Berlin. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 29; Rosenfeld Fr., Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 47; Pringsheim J., Therap. Monatshefte Bd. 25, Nov. 1911; Lampé E., Therap. d. Gegenw. Juni 1912; Kretschmer J., Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 47; Kraner, Deutsch. med. Wochenschr. 1912, Nr. 51. Ältere Literatur s. biochem. Handlexikon Bd. II, S. 490, 1911.

3) Umber, Ernährung und Stoffwechselkrankheiten 2. Aufl. 1914, S. 249; Verhandlungen des vierten internationalen Kongresses für Physiotherapie, März 1913; Berliner Ges. f. Chirurgie, Sitzungsber. D. med. Wochenschr. 1914, Nr. 1, S. 53; Kongr. f. innere Medizin, Wiesbaden 1914. Diskussionsbemerkung.

daß Hediosit jedenfalls nicht glykosuriesteigernd wirkt, zuweilen sogar eine Herabsetzung der Glykosurie verursacht und in zwei Fällen auch eine antiketogene Wirkung zeigte. Größere Dosen (bis zu 100 g pro die) erschienen uns dabei wirksamer als die bisher geübten kleinen, sofern sie keine Durchfälle auslösten.

Zum Beweis für diese Wirkungen des Hediosits seien aus der Reihe unserer Beobachtungen nur zwei typische Beispiele mitgeteilt:

Margarete Bor., aufgenommen am 26. XI. 1913, 37 Jahre alt, schwerer Diabetes mit Azidose. Innerhalb 3 Wochen, während deren die Pat., von 3 Reistagen abgesehen, bei kohlehydratfreier Diät lebte, gelang es nicht Pat. zu entzuckern. Sie schied täglich durchschnittlich 20 g Zucker aus. Am 17. XII. 1913 erhielt Pat. 100 g Hediosit per os. Es traten heftigste Durchfälle ein. Aber Pat. war an diesem Tage zum erstenmal (nach polarimetrischer Bestimmung und Gärungsprobe) zuckerfrei. Die Azidose, die nur während der Reistage verschwunden war, blieb unbeeinflußt.

Otto Kow., aufgenommen am 8. III. 1913, 23 Jahre alt, schwerer Diabetes mit Azidose und Lipämie[1]). Pat. wurde zunächst bei kohlehydratfreier Diät gehalten und schied während dieser Zeit täglich 40—90 g Zucker und durchschnittlich 15 g β-Oxybuttersäure aus. Eine eingeschaltete Haferkur hatte auf die Glykosurie keinen Einfluß, die Azidose konnte für einen Tag beseitigt werden, schnellte dann aber wieder in die Höhe. Am 9. IV. 1913 wurde Hediosit eingestellt. Pat. erhielt 15 Tage hintereinander täglich 100 g, im ganzen also 1500 g, ohne Durchfälle zu bekommen. Bereits am zweiten Tage der Hediositperiode wurde Pat. zucker- und azidosefrei und blieb es während der ganzen Hediositperiode. Nach Absetzung des Hediosits traten Glykosurie und Azidose, wenn auch in etwas geringerem Grade, sofort wieder auf.

Um über die Wirkungsweise des Hediosits Klarheit zu gewinnen, schien es uns notwendig, zunächst einmal die Ausscheidungsverhältnisse des Hediosits zu prüfen. Die meisten Autoren haben gefunden, Hediosit sei im Organismus völlig oder doch zum größten Teil verbrannt worden, ohne allerdings über die Methode ihrer Feststellungen eine Mitteilung zu machen. Erst Kohshi Ohta[2]) ist es gelungen, einen brauchbaren Weg für den Hediositnachweis zu finden. Er zeigte zuerst, daß das α-Glykoheptonsäurelakton im Urin nicht als solches, sondern als Alkalisalz erscheint. Dieses Alkalisalz hat aber eine leicht übersehbare minimale Rechtsdrehung im Gegensatz zu der sehr erheblichen Linksdrehung des Laktons[3]). Durch Spaltung mit

---

1) Vgl. hierzu Bürger u. Machwitz, Arch. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 74, S. 232.

2) Kohshi Ohta, Biochem. Zeitschr. Bd. 38, S. 421, 1912.

3) Ekenstein, Jorissen u. Reicher, Zeitschr. f. physikal. Chemie Bd. 21 (1896), S. 383.

Salzsäure kann man nun, wie Ohta gezeigt hat, die Glykoheptonsäure aus ihren Salzen freimachen, und diese geht bei längerem Stehen in ihr Anhydrid, das Lakton, über. Die Linksdrehung des Laktons entspricht fast genau der Rechtsdrehung der Dextrose, so daß man nunmehr am Polarisationssaccharimeter [1]) den Laktongehalt des Urins bestimmen kann. In unseren Bestimmungen sind wir genau den Vorschriften Ohtas gefolgt. Ein Nachteil der Methode scheint uns, im Gegensatz zu Ohta, darin zu liegen, daß bei der Klärung der salzsauren Lösung mit Knochenkohle, die sich bei anderen Kohlehydraten nach Bohmannssons Untersuchungen [2]) so gut bewährt hat, aus den stark eingeengten Urinen, um die es sich hier handelt, eine erhebliche Menge α-Glykoheptonsäure (10—15 %) in der Knochenkohle absorbiert wird. Unsere unten folgenden Werte sind also nur Mindestwerte, denen man nach Versuchen, die wir mit Hediositlösungen von bekanntem Prozentgehalt angestellt haben, etwa 10 % zuzählen darf.

Die Resultate unserer Untersuchungen finden sich in Tabelle 1 zusammengestellt.

Wir haben zunächst meist bei Rekonvaleszenten verschiedensten Alters mehrere Tage nacheinander 10—20 g Hediosit gegeben und die Untersuchungen an dem täglich quantitativ gesammelten Urin und an durch Karmin abgegrenzten Kotperioden angestellt. Die Ausscheidung im Urin überdauerte, allmählich an Quantität abnehmend, die Zufuhr meist um mehrere Tage.

Fall Reiniger, z. B.

Datum	20. III.	21. III.	22. III.	23. III.	24. III.	25. III.	26. III.	27. III.
Hediositzufuhr	10 g	10 g	10 g	—	—	—	—	—
Hediositausscheidung	2,7 g	2,75 g	2,89 g	0,88 g	0,4 g	0,26 g	0,2 g	—

Im Stuhl konnte Hediosit nur ausnahmsweise nachgewiesen werden. Nach den Untersuchungen von G. Rosenfeld erfolgt ja die Resorption vom Darm aus sehr schnell. Es war deshalb auch nur in Fällen gesteigerter Peristaltik zu erwarten, daß der Nachweis

1) Unsere Bestimmungen wurden mit einem Landolt-Lippichschen Dreischattenapparat ausgeführt.

2) Bang u. Bohmannsson, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 63, 1909; Bohmannsson, Biochem. Zeitschr. Bd. 19, 1909, S. 281.

Tabelle 1.

Nr.	Name	Alter in Jahren	Krankheit	Hediositzufuhr		Hediositausscheidung			Beschaffenheit des Stuhls	Gesamtausscheidung in % der Zufuhr
				g	verteilt über wieviel Tage	in wieviel Tagen	im Urin	im Stuhl		
1.	Matuschak	28	Arthritis genu gonorrhoica	100	4	4	31,3	3,3	Normal	34,6
				200	4	8	51,0	116,9	Heftiger Durchfall	84
2.	Bartsch	21	Abgeheiltes Ulcus ventriculi	20	1	2	5,7	—	Normal	28
3.	Hübner	2¹/₄	Kretinismus	35	3	5	8,0	—	Hochgrad. Obstipat.	23
4.	Reiniger	13	Vitium cordis	30	3	7	10,1	—	Normal	33
5.	Gerber	¹/₂	Pylorospasmus	30	3	5	7,7	5,4	Heftiger Durchfall	44
6.	Dunkel	74	Rheumatismus, Atheroskler., Schrumpfniere	20	1	1	7,1	—	Normal	36
7.	Zobel	36	Polyarthritis rheum., Diabetes levis	20	1	2	4,7	—	Normal	24
8.	Konrad	65	Tabes, Atherosklerose	20	1	2	5,7	—	Normal	29
9.	Gebbert	42	Neurosis gastrica	20	1	2	5,9	—	Normal	30
				20	1	2	8,9	—	Normal	45
10.	Pucher	39	Sekund. Schrumpfniere	80	4	6	9,1	—	Normal	11,2
11.	Winterstein	46	Diabetes gravis	100	1	1	18,9	14,3	Heftiger Durchfall	33,2
				60	3	7	28,3	—	Normal	47
				120	6	7	59,5	—	Normal	50

im Stuhl gelingen werde. So litten von den vier Fällen, bei denen wir im Stuhl Hediosit nachweisen konnten, zwei bei Zufuhr von 50 bis 100 g Hediosit pro die an heftigster Diarrhöe, in einem dritten Fall handelte es sich um einen halbjährigen Säugling, für den 10 g pro die als sehr hohe Dosis bezeichnet werden muß, und der ebenfalls mit Durchfall reagierte. In dem vierten Fall war ebenfalls die gewöhnliche Dosis von 20 g pro die überschritten, wenn es auch nicht zu Durchfällen gekommen war. Hier fand man auch entsprechend wenig, nur ein Zehntel der ausgeschiedenen Gesamtmenge, im Stuhl (Fall Matuschak 1). Umgekehrt litt der »Normalfall«[1]), der am wenigsten Hediosit im Urin ausgeschieden hat (23%, Fall Hübner) an einer ungewöhnlich trägen Peristaltik, so daß er z. B. ein per os gereichtes Karminpulver erst nach 71 Stunden im Stuhl ausschied. Man kann daraus folgern, daß die Bedingungen für die Verwertung des Hediosits sich um so günstiger gestalten, je langsamer die Peristaltik.

Im ganzen liegen unsere Ausscheidungsziffern sehr viel höher als bisher angenommen worden ist. Ein Viertel bis zur Hälfte des zugefügten Hediosits wird sicher in allen Fällen unverwertet wieder ausgeschieden, bei Durchfällen eventuell bis über 80%. Was nicht ausgeschieden wird, scheint verbrannt zu werden. Dafür sprechen einmal die Respirationsversuche von G. Rosenfeld (a. a. O.), dann aber auch die klinischen Erfolge. Vielleicht lassen sich auch klinische Mißerfolge in dieser Hinsicht verwerten. Es ist uns aufgefallen, daß ein Diabetiker, bei dem Hediosit nicht den geringsten Effekt hatte, der im Gegenteil während der Hediositmedikation eine leichte Glykosurie und eine erhebliche Azidose bekam, das eine Mal 47%, das zweitemal 50% des zugeführten Hediosits im Urin wieder ausschied. Durchfälle bestanden nicht (vgl. Tabelle 2). Es handelte sich um einen Patienten W., der monatelang in unserer Beobachtung gestanden hatte und der bei kohlehydratfreier Ernährung sehr häufig Spuren von Glykosurie und Azidose zeigte, aber im ganzen doch meist frei von beidem war. Eine Toleranz war bei diesem Pat. durch nichts zu erzielen. Im Gegenteil, schon auf leichte psychische Traumen reagierte er mit Glykosurie. Vielleicht darf man annehmen, daß in diesem Falle besonders starker Kohlehydratempfindlichkeit auch die Verwertungsmöglichkeit für das Glykoheptonsäurelakton gestört war.

---

1) Über den Fall Pucher (Nr. 10 der Tabelle) siehe unter S. 344.

Tabelle 2.
Patient Winterstein.

Datum	Ernährung	Medikamente Hediosit g	Urinmenge	Ges. Azidität (nach Moritz)	Trommer	Azeton	Azetessigsäure	Drehung in % Dextrose vor der Vergärung	Drehung in % Dextrose nach der Vergärung	Drehung in % Dextrose nach Vergärung und Spaltung mit HCl: Gesamtdrehung	Drehung in % Dextrose nach Vergärung und Spaltung mit HCl: Drehung abzüglich der β-Oxybuttersäuredrehung	Gesamtzuckermenge g	β-Oxybuttersäure g	Hediosit g	
21. II.	K.H. frei	20	2600	59,8	—	Spur	—	—	—	—0,24	—0,24	—	—	6,32	28,32 g oder 47% Hediosit sind ausgeschieden
22.	—	20	2800	70,0	—	Spur	—	—	—	—0,23	—0,23	—	—	6,45	
23.	—	20	1900	56,9	Spur	Spur	—	—	—	—0,21	—0,21	—	—	4,04	
24.	—	—	3600	86,4	+	+	+	+0,15	—	—0,21	—0,21	5,4	—	7,60	
25.	—	—	2400	52,8	+	Spur	—	+0,4	—	—0,06	—0,06	9,6	—	1,5	
26.	—	—	2300	69,0	+	+	+	+0,4	—	—0,08	—0,08	9,2	—	1,79	
27.	—	—	2400	57,6	+	Spur	Spur	+0,25	—	—0,03	—0,03	6,0	—	0,62	
28.	—	—	2200	44,0	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—	
1. III.	—	—	1800	61,2	Spur	+	+	—	—0,25	—0,16	—	—	9,9	—	
3.	—	20	1900	81,4	Spur	+	+	—	—0,05	—0,61	—0,56	—	2,09	10,56	59,49 g oder 50% Hediosit sind ausgeschieden
4.	—	20	2100	84,0	Spur	+	+	—	—0,1	—0,59	—0,49	—	4,62	10,19	
5.	—	20	1800	77,4	Spur	+	+	—	—0,1	—0,75	—0,65	—	3,96	11,74	
6.	—	20	1700	76,5	+	+	+	—	—0,15	—0,85	—0,70	—	5,61	11,90	
7.	—	20	1700	90,1	+	+	+	+0,25	—0,4	—0,60	—0,20	11,5	14,96	3,40	
8.	—	20	1700	88,4	+	+	+	+0,9	—0,1	—0,72	—0,62	17,0	3,74	10,54	
9.	—	—	1650	61,0	+	+	+	+0,9	—0,35	—0,42	—0,07	20,0	12,7	1,16	
10.	—	—	1600	67,1	+	+	+	+0,6	—0,5	—0,50	—	17,6	17,6	—	
11.	—	—	1500	58,5	+	+	+	+0,65	—0,4	—0,41	—	15,75	13,2	—	
12.	—	—	2200	50,6	—	+	+	—	—0,25	—0,24	—	—	12,1	—	

Für die Entscheidung der Frage, ob das α-Glykoheptonsäurelakton im Organismus verbrannt wird, muß es von ausschlaggebender Bedeutung sein, wenn es gelingt, im Organismus Fermente nachzuweisen, die Hediosit abzubauen imstande sind. Bei einem in der Natur nicht vorkommenden, nur synthetisch dargestellten Kohlehydrat wäre dieser Nachweis zumal von großem biologischen Interesse. Da der Nachweis von Fermenten bei peroraler Zufuhr stets auf große Schwierigkeiten stößt, wandten wir uns der parenteralen Darreichung des Hediosits zu. Unsere Studien zeigten uns, daß sich Hediosit leicht intravenös zuführen läßt. Zunächst arbeiteten wir mit 10%igen Lösungen in physiologischer Kochsalzlösung, die wir pasteurisiert sofort nach Fertigstellung injizierten. Später gingen wir zu 50%igen Lösungen über, weil uns daran lag, größere Mengen applizieren zu können. Die 50%ige Lösung ist eine leicht gelb gefärbte, sirupartige, vollkommen klare Flüssigkeit. Nachdem wir am Kaninchen wiederholt die Unschädlichkeit der Injektion festgestellt hatten, gingen wir zu Versuchen beim Menschen über. Wir haben dabei kein einziges Mal irgendwelche Schädigung, insbesondere etwa der Nieren, beobachtet. Die Injektionen wurden vollkommen reaktionslos vertragen.

Weinland[1]) ist der erste gewesen, der sich der Frage der Fermentbildung gegen artfremde Kohlehydrate im Blutserum zugewandt hat, und es gelang ihm, bei mit Rohrzucker vorbehandelten Tieren Invertin im Blute nachzuweisen. Diese Versuche sind späterhin von Abderhalden und seinen Mitarbeitern[2]) und von Kumagai[3]) bestätigt und besonders auch auf andere Kohlehydrate mit Erfolg ausgedehnt worden. Diese Autoren trafen dabei meist ihre Versuchsanordnung in der Weise, daß sie Blutserum eines mit dem betreffenden Kohlehydrat vorbehandelten Tieres auf eine Lösung des betreffenden Kohlehydrats einwirken ließen und deren Drehungs- bzw. Reduktionsveränderung bestimmten. Wir haben uns zunächst nur der Frage der Ausscheidungsverhältnisse des intravenös zugeführten Hediosits zugewandt. Direkte Untersuchungen des Serums auf Hediosit abbauende Fermente nach parenteraler Einverleibung sind noch im Gange.

---

1) Zeitschr. f. Biologie Bd. 47, S. 279, 1905.

2) Abderhalden u. Brahm, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 64, 1910; Abderhalden u. Kapfberger, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 69, 1910; Abderhalden u. Bassani, Abderhalden u. Wildermuth, Abderhalden u. Grigorescu, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 90, 1914.

3) Kumagai, Biochem. Zeitschr. Bd. 57, 1913.

Fall 1. Zobel.

36 Jahre alt. Polyarthritis rheumatica. Leichter Diabetes. Nieren gesund. Während der Versuchstage ist Pat. zuckerfrei.

Datum	Hediosit-zufuhr	Hediositausscheidung im Urin	
	g	g	% der Zufuhr
28. II.	0,8 intravenös	0,6	75
6. III.	1,0 intravenös	—	—
9. III.	20,0 per os	4,7	24

In diesem zuerst untersuchten Falle zeigte sich also, daß, während bei der ersten Injektion 75% der Zufuhr ausgeschieden wurden, bei der zweiten kein Hediosit im Urin nachgewiesen werden konnte. Dieses Resultat legte den Schluß nahe, daß sich zwischen der ersten und der zweiten Injektion infolge der parenteralen Einverleibung Abbaufermente im Organismus gebildet haben könnten. Bestätigte sich dieser Befund auch bei weiteren Fällen, so konnte man, worauf Umber (a. a. O.) zuerst hingewiesen hat, daran denken, die Ausnutzung des peroral zugeführten Hediosits dadurch zu steigern, daß man intravenöse Injektionen dazwischenschaltete und so gewissermaßen die Bildung von Abbaufermenten begünstigte. Weitere Untersuchungen zeigten aber, daß die Ausscheidungsverhältnisse bei intravenöser Zufuhr individuell außerordentlich schwanken und stellten uns damit vor dieselben Schwiergkeiten, auf die Abderhalden und seine Mitarbeiter bei ihren Versuchstieren stießen (a. a. O.). Auch besteht wie bei anderen Kohlehydraten die Möglichkeit, daß intravenös zugeführtes Hediosit in den Darm ausgeschieden wird, sein Nachweis im Darm aber wegen der geringen Menge mißlingt.

Fall 2. Bartsch.

21 Jahre alt. Abgeheiltes Ulcus ventriculi. Nierengesund.

Datum	Hediosit-zufuhr	Hediositausscheidung im Urin	
	g	g	% der Zufuhr
10. III.	2,0 intravenös	1,68	84
17.	2,5 intravenös	2,4	96
21.	5,0 intravenös	3,95	79
24.	20,0 per os	5,7	28

Fall 3. Konrad.

65 Jahre alt. Tabes. Atherosklerose. Blutdruck Riva-Rocci 175/80. Im Urin kein Albumen, kein Sediment.

Datum	Hediosit-zufuhr	Hediositausscheidung im Urin	
	g	g	% der Zufuhr
20. III.	20,0 per os	5,7	29
24.	5,0 intravenös	3,64	73
27.	20,0 per os	4,1	21
30.	5,0 intravenös	3,84	77

Fall 4. Gebbert.

42 Jahre alt. Neurosis gastrica. Nieren gesund.

Datum	Hediosit-zufuhr	Hediositausscheidung im Urin	
	g	g	% der Zufuhr
17. III.	20 per os	5,9	30
21.	5 intravenös	4,05	81
24.	20 per os	8,9	45
28.	5 intravenös	4,9	100

In diesen drei Fällen darf man annehmen, daß das intravenös Injizierte wohl quantitativ in den Urin übergegangen ist. Bei den geringen Mengen, um deren Nachweis im Urin es sich handelte, muß man die Fehlergrenzen der Methode sehr weit ziehen. Jedenfalls ist die ausgeschiedene Menge zwei- bis dreimal so hoch wie bei peroraler Darreichung. In den drei letzten Fällen wurde das peroral gereichte Hediosit in der Norm entsprechender Menge wieder ausgeschieden. Fall 3 und 4 veranschaulichen zugleich, daß durch die Zwischenschaltung intravenöser Injektionen die Verwertung des peroral gereichten Hediosits nicht wesentlich beeinflußt werden konnte. Die fast quantitative Ausscheidung des intravenös injizierten Hediosits läßt es als sehr unwahrscheinlich erscheinen, daß sich in diesen drei Fällen im Blut Fermente zu seiner Zerstörung gebildet haben.

Die Ausscheidungsverhältnisse sowohl des parenteral als per os einverleibten Hediosits ändern sich bei krankhafter Nierenfunktion:

Fall 5. Dunkel.

74 Jahre alt, leidet an einer hochgradigen Atherosklerose. Periphere Arterien stark geschlängelt und sehr rigide. Blutdruck Riva-Rocci 165/65. Urinmengen zwischen 2000 und 3000, vom spezifischen Gewicht 1008—1012. Albumen schwach positiv. Im Sediment zahlreiche hyaline und einzelne granulierte Zylinder. — Die Urinmenge war an den Injektionstagen nicht verändert. Desgleichen blieben Sediment und Eiweißgehalt des Urins unbeeinflußt.

Datum	Hediosit-zufuhr g	Hediositausscheidung im Urin g	Hediositausscheidung im Urin % der Zufuhr
27. II.	0,7 intravenös	—	—
2. III.	0,8 intravenös	—	—
4.	0,8 intravenös	—	—
5.	1,0 intravenös	—	—
8.	20,0 per os	7,1	36

Fall 6. Pucher.

39 Jahre alt, aufgenommen wegen einer chronischen Nephritis im Insuffizienzstadium (sekundäre Schrumpfniere). Blutdruck Riva-Rocci 205/150. Esbach 1 ‰ · δ 0,63. Rest-N im Blutserum 1,03 ‰ = 25 % des Gesamt-N. Harnstoffbestimmung im Blut nach Widal 2,5 ‰. Die Nierenfunktionsprüfung ergibt, daß Pat. gleichmäßig Kochsalz, Wasserzulage, Laktose, Harnstoff vollkommen retiniert, Jod in 82 Stunden ausscheidet.

Datum	Hediosit-zufuhr g	Hediosit-ausscheidung g
7. III.	2,0 intravenös	—
9.	20,0 per os	0,74
10.	20,0 per os	0,92
11.	20,0 per os	1,35
12.	20,0 per os	2,79
13.	—	2,00
14.	—	1,26
15.	—	—
		9,1 g = 11,2 % der Zufuhr

In diesen beiden Fällen war offenbar die Nierenerkrankung von entscheidender Bedeutung für die Ausscheidungsverhältnisse. In beiden Fällen war die kranke Niere nicht befähigt, parenteral appliziertes Hediosit auszuscheiden. Während aber Fall 5 peroral ge-

reichtes Hediosit in der Norm entsprechender Menge (36%) ausschied, ist in Fall 6 die abnorm niedrige Ausscheidungsziffer (11,2%) für peroral gereichtes Hediosit zunächst wohl als ein Zeichen der schweren renalen Retention entsprechend den bei dieser Kranken gefundenen Resultaten der Funktionsprüfung mit anderen Körpern, zu deuten. Daß infolge dieser renalen Retention die Assimilation des Kohlehydrats unter günstigere Bedingungen gestellt werde, ähnlich wie oben bei verlangsamter Peristaltik, läßt sich daraus noch nicht schließen.

Inwieweit die Ausscheidung von Hediosit nach intravenöser Zufuhr als Funktionsmaß für renale Retention gelten kann, müssen weitere Versuche zeigen.

XXIII.

Aus der medizinischen Klinik des städt. Krankenhauses
zu Frankfurt a. M.
(Direktor: Professor Dr. Schwenkenbecher.)

Über den gegenseitigen Synergismus von normalem Serum und Adrenalin am Froschgefäß.

Von
Dr. O. Moog,
Assistenzarzt der Klinik.

(Mit 4 Kurven.)

Fröhlich und Löwi[1]) fanden, daß sich durch unwirksame Cokaindosen die Adrenalinwirkung am Warmblüter ganz erheblich steigern läßt. Eine solche Adrenalinsensibilisierung wurde ferner auch von Chiari und Fröhlich[2]) dadurch erreicht, daß sie durch Kalkentziehung, z. B. durch Säurevergiftung, die Salzkonzentration des Organismus änderten. Kepinow[3]) stellte dieselbe Beeinflussung der Adrenalinwirkung durch Hypophysisextrakt fest.

Es ist mir nun gelungen, ein gleichartiges Abhängigkeitsverhältnis zwischen normalem Serum und Adrenalin nachzuweisen.

Nach den Untersuchungen von O'Connor[4]) ist bekannt, daß die physiologische Aktivität des Serums, das auf das Gefäßsystem im gleichen Sinne wie Adrenalin wirkt, durch »adrenalinähnliche« Substanzen und nicht durch Adrenalin selbst bedingt ist. Das geht teils daraus hervor, daß das Plasma keine Vasokonstriktion zu veranlassen imstande ist, teils daraus, daß das Serum an manchen

---

1) Fröhlich und Löwi, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 62, S. 159.

2) Chiari und Fröhlich, ebenda 64, S. 214.

3) Kepinow, ebenda 67, S. 247.

4) O'Connor, Münchn. med. Wochenschr. 1911, S. 1439 und Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 67, S. 195.

Organen eine andere, oder sogar wie z. B. am Kaninchendünndarm, eine dem Adrenalin entgegengesetzte Wirkung hervorzurufen vermag. Die völlig gleichsinnige Wirkung von Serum und Adrenalin auf das Gefäßsystem, also von Substanzen, die nach dem oben Gesagten absolut nicht als identisch anzusehen sind, legte den Gedanken nahe, ob nicht gegenseitige Beziehungen zwischen diesen beiden Stoffen bestehen. Das habe ich am Laewen-Trendelenburgschen Froschpräparat nachzuweisen versucht.

Bei meinen Experimenten verwandte ich normales Menschenserum, das wir für die Behandlung des Scharlach stets vorrätig halten. Es wurde auf die von Reiß und Jungmann[1]) angegebene Weise hergestellt und konserviert*). Wie ich mich durch Kontrollversuche überzeugen konnte, sind die für unsere klinischen Zwecke zugesetzten geringen Mengen von Karbolsäure 0,03%[2]) in den entsprechenden Verdünnungen ohne Einfluß auf das Froschgefäß. Phenol wirkt weder vasokonstriktorisch noch sensibilisierend in der angegebenen Verdünnung. Es kam also stets steriles Serum zur Verwendung. Da es für meine Bestimmungen nicht darauf ankam, einen bestimmten Grad von Gefäßverengerung, sondern überhaupt nur irgendeine Wirkung auf das Gefäß hervorzurufen, wurde das Alter[3]) und die jeweilige Sauerstoffsättigung[4]) des Serums, beides Momente, die ja nicht gleichgültig für die Stärke der Vasokonstriktion sind, außer acht gelassen.

Die zur Untersuchung verwandten Adrenalinlösungen waren jedesmal unmittelbar vor Beginn des Versuches hergestellt. Als Stammlösung[5]) kam eine Lösung von 0,01 g Suprareninum syntheticum Hoechst in 125 ccm reiner physiologischer Kochsalzlösung zur Verwendung, der 1,25 ccm $^1/_{10}$ Normalsalzsäure zugesetzt wurde. Die so bereitete Lösung hält sich, im Dunkeln und in Jenenser Glas aufbewahrt, sehr lange Zeit.

Es wurde ausschließlich mit einheimischen, etwa 45 g schweren Eskulenten experimentiert. Das Froschpräparat wurde vor Beginn des eigentlichen Versuches mindestens $1^1/_2$ Stunden mit Ringerscher Flüssigkeit durchströmt. Auf diese Weise ließ sich eine genügende Konstanz der Durchflußmenge erreichen. Die Tropfenzahl ermittelte ich von Minute zu Minute durch Zählen.

1) Reiß und Jungmann, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 106.
2) R. Koch, Münchn. med. Wochenschr. 1913, S. 2912.
3) Handovsky und Pick, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 71, S. 62.
4) Fritz Loening, Zeitschr. f. Biologie Bd. 44, S. 54.
5) O'Connor, a. a. O. S. 202.
*) Anmerkung: Ob die später mitgeteilte Sensibilisierung des Gefäßsystems durch Serum und Adrenalin bei der Serumbehandlung des Scharlachs, bei dem der Gefäßkollaps häufig im Vordergrund steht, als ein therapeutischer Faktor in Betracht kommt, soll hier nicht erörtert werden.

Die zu untersuchenden Flüssigkeiten wurden für kurze Zeit den durch die Hautmuskelgefäße des Frosches zirkulierenden Lösungen mittels einer Injektion in die zur Aorta führende Kanüle beigemischt. Die in die Aorta des Frosches eingebundene Kanüle stand durch ein T-Rohr mit zwei auf gleichem Niveau befindlichen Reservoiren in Verbindung. Aus dem einen von beiden konnte reine Ringerlösung durch das Präparat durchgeleitet werden, während das andere Gefäß den Zufluß einer mit Ringer verdünnten Serum- bzw. Adrenalinlösung ermöglichte. Es wurde so die gefäßverengernde Wirkung der gleichen Adrenalinmenge einmal während Durchströmung reiner Ringerflüssigkeit und ein andermal während Durchleitung einer bestimmten Serumkonzentration geprüft. Umgekehrt wurde das Verhalten derselben in das Gefäßsystem injizierten Serumdosis bei Ringer- und Adrenalindurchströmung untersucht.

Zunächst machte ich Injektionsversuche mit Ringer- und Serumdurchströmung. In den meisten Fällen erwies sich für meine Zwecke eine Adrenalinlösung von 1 : 10000000 als die brauchbarste Konzentration. Die zur Durchströmung benutzte Serumverdünnung, die für meine Präparate zwischen 1 : 100 bis 1 : 150 Ringer lag, wurde so gewählt, daß sie auf die Gefäßwände gar keinen oder einen kaum sichtbaren vasokonstriktorischen Effekt ausübte. Stellte sich doch bei dem einen oder anderen Experiment auf die Dauer eine Gefäßverengerung bei der Durchströmung ein, die meist nur etwa 4 Tropfen bedeutete, so wurde, um dieselbe Tropfenzahl als Ausgangspunkt zu haben, das betreffende Reservoir etwas erhöht.

Als die für die Injektionsversuche während der Ringer- und nachträglicher Adrenalindurchspülung brauchbarste Serumdosis ergab sich die Verdünnung 1 : 4 oder 1 : 5. Als äußerlich unwirksame Adrenalingabe kam die Verdünnung von 1 : 100 bis 200000000 je nach Empfindlichkeit des Präparates zur Durchströmung in Betracht. Auch bei dieser Versuchsanordnung war, um die gleiche Tropfenzahl als Ausgangspunkt zu haben, nur ganz selten eine Erhöhung des entsprechenden Reservoirs erforderlich.

Es wurde zunächst die Normalkurve der Gefäßverengerung in Ringerlösung ermittelt, die dann nachher mit der bei gleichzeitiger Einwirkung von Serum bzw. Adrenalin verglichen wurde. Diese Einlauflösungen wurden bei jedem Präparat von neuem ausprobiert, da es mir darauf ankam, eine Dosis zu verwenden, die auch wirklich die äußerste Grenze der Wirkungsmöglichkeit darstellte. Das gelang in den meisten Fällen. Doch bedurfte es wegen der wechselnden Empfindlichkeit des Präparates, wozu sich bei der Serum-

durchleitung noch die inkonstante[1]) Wirkungsstärke hinzuaddiert, des öfteren zahlreicher Vorversuche an ein und demselben Objekt, bis gerade die für meine Zwecke brauchbare Konzentration erreicht wurde.

Meist wurde noch ein dritter Injektionsversuch zur Kontrolle des Normalausschlages in Ringer angeschlossen. Zuvor mußte jedoch die gerade vorher benutzte Adrenalin- bzw. Serumlösung durch Ringerlösung aus dem Gefäßsystem gewissermaßen ausgespült werden. Da es sich bei meinen Versuchen nur um geringfügige Änderungen[2]) des Gefäßtonus handelte, hielt die Vasokonstriktion nicht lange an, so daß meist $^1/_2$ Stunde Ringerspülung genügte, um die Verhältnisse wie zu Anfang des Versuches wieder herzustellen.

Wie bekannt ist, ändert sich die Empfindlichkeit[3]) des Präparates nicht allein von Frosch zu Frosch, sondern auch im Laufe des Einzelversuches tritt meist eine gesteigerte Anspruchsfähigkeit der Gefäße auf vasokonstriktorische Reize ein, die einen wesentlich tieferen Ausschlag zur Folge hat. Deshalb wurden die Injektionsversuche bei einer Reihe von Fällen zuerst bei Durchströmung von Serum bzw. Adrenalin vorgenommen und erst an zweiter Stelle dieselbe zu untersuchende Dosis während Ringereinlauf geprüft. Auch bei dieser umgekehrten Folge der Injektionen zeigte sich dasselbe Versuchsergebnis.

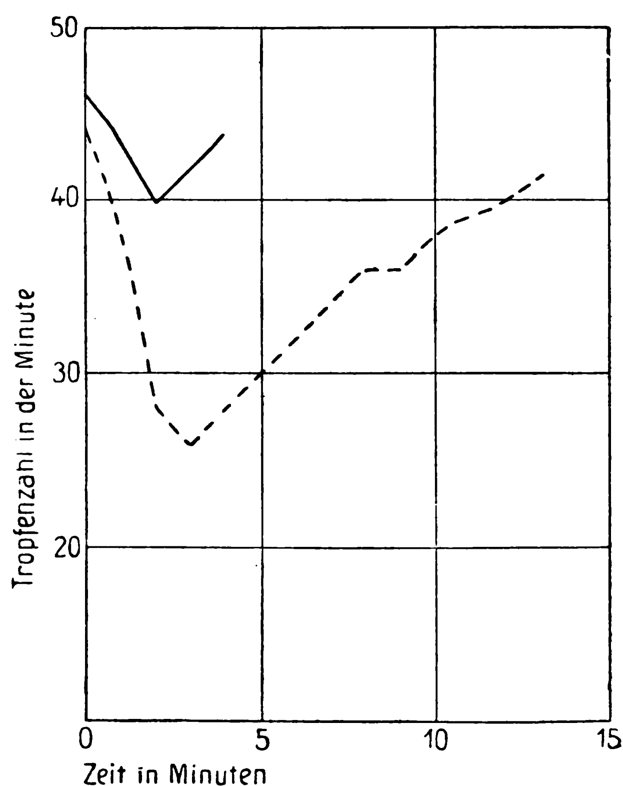
Ich gehe zunächst auf die Injektionsversuche von Adrenalin während der Ringer- und Serumdurchströmung ein und bringe zwei Beispiele in Form von Kurven (Kurve 1 und 2). In Kurve 2 ist der Ausschlag des Kontrollversuches bei nochmaliger Ringerdurchleitung, der 37 Minuten nach Abstellung des Serumeinlaufes angestellt wurde, mit eingezeichnet.

In Tabelle 1 ist ein weiteres Versuchsbeispiel mitgeteilt. Der Raumersparnis und Übersichtlichkeit wegen ist die Tropfenzahl nicht von Minute zu Minute angegeben, sie wurde jedoch, mit Ausnahme während der Dauer der Injektion, jede Minute festgestellt. Es ist deutlich der Unterschied, der durch die Injektion von 1 ccm 1:10000000 Adrenalin hervorgerufenen Gefäßverengerung während Ringer- und während Serumdurchlauf zu sehen. In Ringer fällt die Tropfenzahl um 6, bei Serumdurchspülung bei einer Konzentration, die keine

1) Fritz Löning, a. a. O.

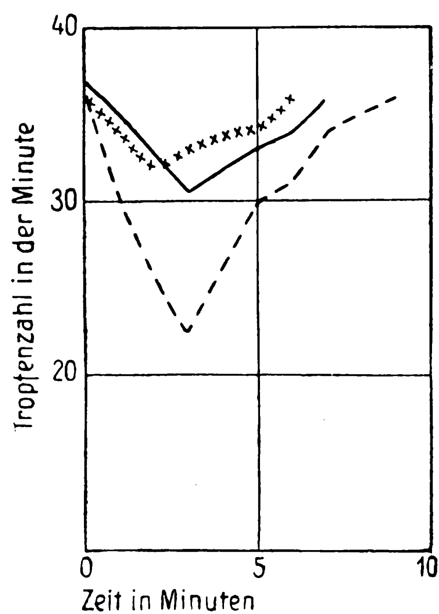
2) Handovsky und Pick, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 71, S. 90.

3) Trendelenburg, ebenda 63, S. 167 und O'Connor, a. a. O. S. 200.



Kurve 1.

——— Injektion von 1 ccm Adrenalin 1 : 10000000 während Ringerdurchströmung.
.... Injektion von 1 ccm Adrenalin 1 : 10000000 während Serumdurchströmung 1 : 150.



Kurve 2.

——— Injektion von 1 ccm Adrenalin 1 : 10000000 während Ringerdurchströmung.

.... Injektion von 1 ccm Adrenalin 1 : 10000000 während Serumdurchströmung 1 : 150.

× × × × Injektion von 1 ccm Adrenalin 1 : 10000000 während Ringerdurchströmung als Kontrollversuch.

Tabelle 1.

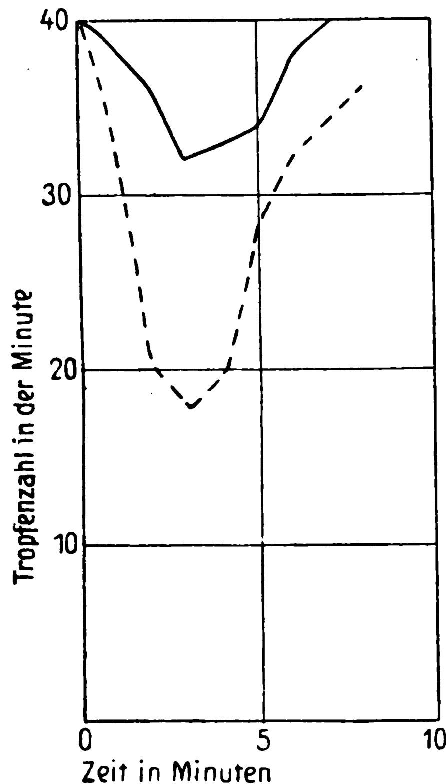
Versuch 2. Durchspülung mit Ringer und Serum 1 : 150. Injektion von Adrenalin 1 : 10 000 000.

Zeit Uhr	Injektion	Tropfenzahl	Durchströmungsflüssigkeit
5,47		46	Ringer
5,48		46	»
5,49		46	»
5,50	Adrenalin 1 : 10 000 000 1 ccm	—	»
5,51		40	»
5,52		42	»
5,53		44	»
5,54		44	»
5,56		44	»
5,57		—	Serum 1 : 150
5,58		44	»
6,01		44	»
6,02	Adrenalin 1 : 10 000 000 1 ccm	44	»
6,03		28	»
6,04		26	»
6,05		28	»
6,06		30	»
6,10		36	»
6,12		39	»
6,14		41	»
6,15		40	Ringer
6,17		42	»
6,20		44	»

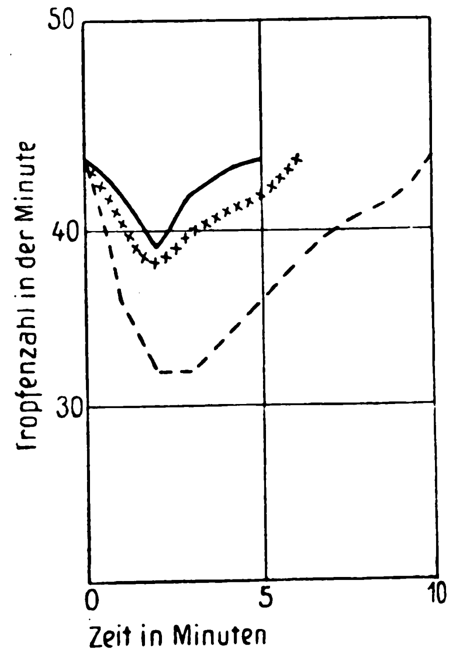
sichtbare Beeinflussung der Gefäßweite hervorruft, tritt eine Verringerung um 18, also um das Dreifache ein.

Bei einer weiteren Gruppe von Versuchen wurde die umgekehrte Anordnung getroffen, d. h. es wurde der vasokonstriktorische Effekt einer bestimmten Serumdosis einmal bei Ringerdurchströmung und das andere Mal bei Gegenwart von Adrenalin geprüft. Auch hierfür bringe ich zunächst einige Versuchsprotokolle in Kurvenform.

23*



Kurve 3.



Kurve 4.

Kurve 3. ——— Injektion von 1 ccm Serum 1 : 4 während Ringerdurchströmung.
.... Injektion von 1 ccm Serum 1 : 4 während Adrenalindurchströmung 1 : 100000000.

Kurve 4. ——— Injektion von 1 ccm Serum 1 : 4 während Ringerdurchströmung.
.... Injektion von 1 ccm Serum 1 : 4 während Adrenalindurchströmung 1 : 50000000.
× × × × Injektion von 1 ccm Serum 1 : 4 während Ringerdurchströmung als Kontrollversuch.

In Kurve 4 ist auch für diese Versuchsanordnung die Kontrollkurve eingezeichnet, die erhalten wurde, nachdem der Adrenalineinlauf $^1/_4$ Stunde vorher wieder durch Ringerlösung ersetzt worden war. Es ist hier ebenfalls deutlich zu erkennen, daß die gleiche Serumdosis in Ringer auch bei mehrfacher Injektion dieselbe Stärke der Gefäßverengerung hervorruft, während durch den Adrenalineinlauf eine wesentlich intensivere Beeinflussung des Gefäßlumens bewirkt wird.

Tabelle 2 soll als weiteres Beispiel angeführt werden. Es ist aus ihr ersichtlich, daß die Serumverdünnung von 1 : 5 während der Adrenalindurchleitung von 1 : 200000000 die Ausflußmenge um das Fünffache verringert.

Tabelle 2.

Versuch 23. Durchspülung mit Ringer und Adrenalin 1 : 200000000. Injektion von Serum 1 : 5.

Zeit Uhr	Injektion	Tropfenzahl	Durchströmungsflüssigkeit
9,16		53	Ringer
9,18		54	»
9,24		54	»
9,25	Serum 1:5 1 ccm	—	»
9,26		52	»
9,27		50	»
9,28		54	»
9,29		54	»
9,30		56	»
9,31		—	Adrenalin 1:200000000
9,32		56	»
9,33		56	»
9,35		54	»
9,37		54	»
9,38	Serum 1:5 1 ccm	—	»
9,39		36	»
9,40		34	»
9,41		38	»
9,42		42	»
9,43		46	»
9,44		48	»
9,45		50	»
9,46		52	»
9,47		53	»

Aus dem bisher Mitgeteilten geht hervor, daß es möglich ist, mit an sich gar nicht oder kaum wirksamen Serummengen, die durch Adrenalin hervorgerufene Gefäßverengerung wesentlich zu verstärken. Die Steigerung der Vasokonstriktion ist eine derartige, daß zu ihrer Erklärung die Annahme einer reinen Summierung der Einzeleffekte nicht ausreicht, es dürfte sich also um eine Sensibilisierung handeln. Das gleiche läßt sich für Serum plus Adrenalin sagen.

Um zu entscheiden, ob eine gegenseitige Sensibilisierung vorliegt, d. h. ob beide Substanzen gleichmäßig an der Verstärkung beteiligt sind, war es erforderlich, den Schwellenwert beider Agenzien festzustellen. In Tabelle 3 ist die geringste Adrenalinmenge angegeben, die bei Ringer und die, die bei Gegenwart von Serum noch eine eben nachweisbare Vasokonstriktion hervorzurufen imstande ist.

Für meine etwas wenig empfindlichen Frösche lag der Schwellenwert in Ringer für Adrenalin bei 1 : 30000000, während bei gleichzeitiger Einwirkung von Serum die Reizschwelle um etwa das Fünffache herabgesetzt ist. Erst eine Adrenalinverdünnung von 1 : 200000000 ist bei Gegenwart von Serum in unserem Falle völlig unwirksam.

Tabelle 3.

Versuch 25. Schwellenwertsbestimmung für Adrenalin bei Ringer- und Serumdurchspülung.

Zeit Uhr	Injektion	Tropfenzahl	Durchströmungsflüssigkeit
9,02		50	Ringer
9,04		50	»
9,05	Adrenalin 1 : 50000000 1 ccm	—	»
9,06		50	»
9,07		50	»
9,08		50	»
9,09		50	»
9,10	Adrenalin 1 : 30000000 1 ccm	50	»
9,11		46	»
9,12		47	»
9,13		48	»
9,14		50	»
9,19		50	»
9,50		52	»
9,53		54	»
9,55		54	»
9,56		—	Serum 1 : 100
9,57		56	»
9,58		56	»
10,01		54	»
10,02		54	»
10,03	Adrenalin 1 : 100000000 1 ccm	—	»
10,04		50	»
10,05		52	»
10,06		52	»
10,07		53	»
10,08		53	»
10,09		—	Ringer
10,14		54	»
10,15		—	Serum 1 : 100
10,20		54	»
10,21	Adrenalin 1 : 150000000 1 ccm	54	»
10,22		51	»
10,23		54	»

Fortsetzung von Tabelle 3.

Zeit Uhr	Injektion	Tropfenzahl	Durchströmungsflüssigkeit
10,24		54	Ringer
10,25		—	»
10,30		54	»
10,31		—	Serum 1:100
10,32		56	»
10,35		52	»
10,36	Druck ½ cm erhöht	54	»
10,37		54	»
10,38	Adrenalin 1:200000000 1 ccm	—	»
10,39		54'	»
10,40		54	»
10,41		53	»
10,42		53	»
10,43		—	Ringer (anfänglicher
10,44		50	Druck)
10,46		54	»
10,47		54	»

Ebenso konnte ich nachweisen, daß der Schwellenwert von Serum bei Gegenwart von Adrenalin herabgesetzt ist. Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, daß die Reizschwelle in diesem Falle auch etwa um das gleiche Maß erniedrigt wird. Tabelle 4 zeigt, daß die Serumverdünnung von 1:8 in Ringerlösung an der Grenze der Wirksamkeit steht. Bei gleichzeitiger Einwirkung von Adrenalin jedoch übt die Konzentration von 1:50 bei der Injektion noch eine deutlich gefäßverengernde Wirkung aus. Bei dem einen oder anderen Versuche erhielt ich noch bei einer Serumverdünnung von 1:25 in Gegenwart von Ringer eine Vasokonstriktion. Dann war entsprechend der ausgesprocheneren Aktivität des Serums oder größeren Empfindlichkeit des Präparates bei dieser Anordnung während Adrenalinspülung der Schwellenwert hinausgerückt, so daß der gegenseitige Abstand der Reizschwellen in dem oben mitgeteilten Maße erhalten blieb.

Tabelle 4.

Versuch 13. Schwellenwertsbestimmung für Serum bei Ringer- und Adrenalindurchspülung.

Zeit Uhr	Injektion	Tropfenzahl	Durchströmungsflüssigkeit	Bemerkungen
5,34		34	Ringer	
5,36		34	»	
5,37	Serum 1:8 1 ccm	—	»	

Fortsetzung von Tabelle 4.

Zeit Uhr	Injektion	Tropfenzahl	Durchströmungsflüssigkeit	Bemerkungen
5,38		32	Ringer	
5,39		29	»	
5,40		32	»	
5,41		34	»	
5,42		34	»	
5,43		—	Adrenalin 1 : 200000000	
5,44		36	»	
5,46		37	»	
5,50		34	»	
5,52		34	»	
5,53	Serum 1 : 25 1 ccm	—	»	
5,54		30	»	
5,55		28	»	
5,56		30	»	
5,57		32	»	
5,58		32	»	
5,59		32	»	
6,00		—	Ringer	
6,04		34	»	
6,08		34	»	
6,09	Serum 1 : 25 1 ccm	—	»	
6,10		34	»	
6,11		34	»	
6,12		34	»	
6,18		36	»	Tropfenzahl steigt spontan
6,21		36	»	
6,22		36	Adrenalin 1 : 200000000	
6,23		36	»	
6,27		34	»	
6,28		32	»	Druck 1 cm erhöht
6,29		34	»	
6,31		34	»	
6,32	Serum 1 : 50 1 ccm	—	»	
6,33		28	»	
6,34		28	»	
6,35		30	»	
6,38		31	»	
6,39		—	Ringer	Anfänglicher Druck
7,01		34	»	
7,02		34	»	
7,03		34	Adrenalin 1 : 200000000	
7,07		32	»	Druck 3 cm erhöht
7,08		34	»	

Fortsetzung von Tabelle 4.

Zeit Uhr	Injektion	Tropfen-zahl	Durchströmungs-flüssigkeit	Bemerkungen
7,09		33	Adrenalin 1:200000000	
7,10	Serum 1:100	—	»	
7,11		32	»	
7,12		32	»	
7,13		32	»	
7,15		33	»	
7,17		32	»	
7,18		—	Ringer	Anfänglicher
7,35		32	»	Druck

Es ist also berechtigt, für Adrenalin und Serum eine gegenseitige Sensibilisierung anzunehmen.

Es blieb nur noch übrig, nachzuweisen, ob eine kurzdauernde, durch die Injektion hervorgerufene Erhöhung der Adrenalinkonzentration bei gleichzeitiger Durchspülung an sich unwirksamer Adrenalinmengen und eine solche von Serum in Gegenwart von Serum eine derartige Verstärkung hervorzurufen imstande ist. Daß das nicht der Fall ist, zeigt Tabelle 5 und 6. In Tabelle 5 ist, um den Einwand abzuweisen, für diesen Versuch liege die Adrenalinlösung von 1:200000000 so weit unter dem Schwellenwert, daß überhaupt keine Verstärkung zu erzielen sei, gewissermaßen die Probe aufs Exempel insofern gemacht, als bei derselben Durchspülung für eine Seruminjektion von 1:5 die sensibilisierende Wirkung zum Ausdruck kam. Zu demselben eben mitgeteilten Resultat für Adrenalin gelangte auch Kepinow[1]) in seiner erwähnten Arbeit.

Tabelle 5.

Versuch 22. Durchspülung von Ringer und Adrenalin 1:200000000. Injektion von Adrenalin und Serum.

Zeit Uhr	Injektion	Tropfen-zahl	Durchströmungsflüssigkeit
8,41		50	Ringer
8,44		52	»
8,45		52	»
8,46	Adrenalin 1:5000000 1 ccm	—	»
8,47		42	»

1) Kepinow, a. a. O., Tabelle 5, S. 256.

Fortsetzung von Tabelle 5.

Zeit Uhr	Injektion	Tropfenzahl	Durchströmungsflüssigkeit
8,48		44	Ringer
8,49		46	»
8,50		50	»
8,51		50	»
8,52		52	»
8,53		52	»
8,54		—	Adrenalin 1 : 200000000
8,55		52	»
8,58		52	»
9,00		50	»
9,01		50	»
9,03		52	»
9,04	Adrenalin 1 : 5000000 1 ccm	—	»
9,05		42	»
9,06		42	»
9,07		43	»
9,08		45	»
9,10		48	»
9,11		48	»
9,12		48	»
9,13		—	Ringer
9,18		54	»
9,24		54	»
9,31		—	Adrenalin 1 : 200000000
9,37		54	»
9,46		52	»
9,47		53	»
9,48	Serum 1 : 5 1 ccm	—	»
9,49		34	»
9,50		34	»
9,51		40	»
9,52		46	»
9,53		50	»
9,54		52	»
9,55		54	»
9,56		54	Ringer
9,57		54	»
10,03		56	»
10,05	Tropfenzahl steigt spontan	56	»
10,06	Serum 1 : 5 1 ccm	—	»
10,07		49	»
10,08		50	»
10,09		52	»
10,10		56	»

Tabelle 6.

Versuch 18. Durchspülung mit Ringer und Serum 1 : 150. Injektion von Serum 1 : 8.

Zeit Uhr	Injektion	Tropfenzahl	Durchströmungsflüssigkeit
9,34		40	Ringer
9,36		38	»
9,39		38	»
9,40	Serum 1: 8 1 ccm	—	»
9,41		36	»
9,42		30	»
9,43		32	»
9,44		36	»
9,45		38	»
9,46		40	»
9,47		40	»
9,48		42	Serum 1:150
9,49		42	»
9,50		40	»
9,51		38	»
9,52	Druck 1 ccm erhöht	40	»
9,53		40	»
9,54		40	»
9,55	Serum 1:8 1 ccm	—	»
9,56		30	»
9,57		32	»
9,58		33	»
9,59		36	»
10,00		40	»
10,01		40	»
10,02		42	»
10,03		—	Ringer (anfänglicher Druck)
10,04		38	»
10,05		42	»

Die Tatsache, daß Adrenalin und Serum die Fähigkeit haben, die Froschgefäße füreinander — wechselseitig — zu sensibilisieren, während jede der Substanzen für sich selbst nicht zu sensibilisieren vermag, ist als weiterer Beweis dafür anzuführen, daß die vasokonstriktorische Kraft des Serums nicht mit der des Adrenalins zu identifizieren ist.

Es war noch die Frage zu entscheiden, ob die sensibilisierende Wirkung von den vasokonstriktorischen Substanzen oder von anderen Stoffen, die vielleicht durch ihre ernährenden Eigenschaften einen Einfluß auf die Gefäßwand ausüben könnten, abhängig sei. Zu diesem Zweck wurden Versuche mit Plasma, in dem ja die adrenalinähnlichen,

gefäßverengenden Agenzien nicht vorhanden sind, angestellt. Es war also so ein bekannter Faktor ausgeschaltet, wodurch die Möglichkeit gegeben war, das Verhalten der Stoffe des Plasmas unter diesen Versuchsbedingungen zu analysieren. Hierzu wurde das Blut in ein gleiches Volumen Ringerflüssigkeit, der 2% Natriumzitrat zugesetzt war, aufgefangen und sogleich zentrifugiert. Das Zitratplasma wurde abpipettiert und aus ihm dann (auf reines Plasma berechnet) die Verdünnungen von 1 : 25, 1 : 50, 1 : 100 und 1 : 150 hergestellt und zur Gefäßdurchströmung verwandt. Da es sich bei den Plasmaverdünnungen durch den Natriumzitratzusatz um anisotonische Flüssigkeiten handelte, wurde, um gleiche Versuchsbedingungen zu haben, der zur Durchspülung benutzten Ringerlösung ebenfalls die der jeweiligen Plasmaverdünnung entsprechende Natriumzitratmenge beigefügt. Wie übrigens Kontrollversuche ergaben, üben diese kleinen Zitratdosen keinen sichtbaren Einfluß auf die Gefäßweite aus. Aus diesen Versuchen ging eindeutig hervor, daß dem Plasma in den angeführten Konzentrationen keine sensibilisierende Rolle für das Gefäß zukommt. Hiernach sind also die gefäßverengenden Substanzen des Serums die Träger der sensibilisierenden Wirkung, ein Schluß, der wegen der gegenseitigen Verstärkung von Serum und Adrenalin schon a priori sehr wahrscheinlich war.

Von gleichem Interesse war es nun, auch am Warmblüter Versuche in diesem Sinne anzustellen. Die von mir am Kaninchen vorgenommenen Blutdruckversuche mit Serum und Adrenalin verliefen jedoch so wenig eindeutig, daß sie nicht verwertbar sind.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß für das Gefäßsystem des Frosches an sich unwirksame Serummengen die Fähigkeit besitzen, die gefäßverengende Wirkung des Adrenalins bedeutend zu verstärken. Ebenso vermögen an sich unwirksame Adrenalinkonzentrationen den durch Serum zu erzielenden vasokonstriktorischen Effekt ganz wesentlich zu erhöhen. Es handelt sich dabei nicht um eine bloße Summierung zweier Einzelwirkungen, sondern um eine Sensibilisierung. Diese Sensibilisierung ist eine gegenseitige und ist abhängig von der Gegenwart der vasokonstriktorischen Substanzen des Blutserums.

Auf die Bedeutung der vasokonstriktorischen Substanzen für den Gefäßverschluß bei Blutungen hat schon O'Connor hingewiesen. Vielleicht könnte man bei der Sensibilisierung des Adrenalins durch Serumsubstanzen bei der blutstillenden Wirkung des Adrenalins an eine praktische Bedeutung denken.

XXIV.

Aus der Medizinischen Klinik zu Breslau.
(Geh. Rat Minkowski.)

Blutharnsäure und Atophan

(nebst Bemerkungen über die Wirkungsweise der Salizylsäure auf die Harnsäureausscheidung).

Von
E. Frank und Gertrud Pietrulla.

Man hat das Verhalten der Blutharnsäure nach Darreichung des Atophans vor allem studiert, um diejenige Deutung seiner mächtig harnsäuretreibenden Aktion, die auf eine Nierenwirkung abzielt, zu stützen oder zu stürzen. Auftreten von Harnsäure in dem für harnsäurefrei geltenden Blute des Gesunden sollte gegen, Verschwinden oder Verringerung einer vorher im Blute nachgewiesenen Harnsäuremenge für einen renalen Angriffspunkt sprechen. Es ist vielleicht eine zu spezielle Ausgestaltung der theoretischen Vorstellungen über die Wirkungsweise des Atophans, wenn man den sekretorischen Apparat der Niere als Erfolgsorgan anspricht; aber daß die Begünstigung der Harnsäureelimination das Primäre bei der Atophanwirkung darstellt — und nicht etwa eine vermehrte Bereitstellung endogener Harnsäurevorstufen —, dieser Eindruck drängt sich allerdings auf sowohl nach den klinischen Beobachtungen als auch besonders nach den Ergebnissen der intravenösen Harnsäureinjektion bei unter Atophan stehenden Individuen. Während bekanntlich starke Vermehrung der Harnsäurevorstufen im Organismus des Disponierten direkt Gichtanfälle provozieren kann, pflegt Atophan zugleich mit der starken Steigerung der Harnsäureausscheidung bereits bestehende Gichtattacken zu »heilen« oder in der Entwicklung begriffene zu

kupieren. Während intravenös injizierte Harnsäure beim normalen Menschen über mehrere Tage verteilt und durchaus nicht immer quantitativ ausgeschieden zu werden pflegt, wird inmitten einer Atophanperiode sogar bei vielen Gichtkranken die gesamte einverleibte Harnsäuremenge im Laufe von 24 Stunden wieder ausgeschieden[1]). Würde nun gleichzeitig mit dem Steigen der Harnsäureausfuhr das Niveau der Blutharnsäure deutlich sinken, so wäre die Wahrscheinlichkeit, daß mit Hilfe des Atophans eine prinzipiell eigenartige Form der Harnsäurevermehrung — ein eliminativer Typus im Gegensatz zum formativen (bei Leukämie, Röntgenbestrahlung, Krise der Pneumonie, Nukleinzufuhr) — erzeugt wird, zur Gewißheit erhoben.

Der eine von uns konnte nun auch bereits im November 1911[2]) mitteilen, daß bei zwei Gichtkranken, die unmittelbar vor Einleitung einer drei tägigen Atophankur (6 mal 0,5 g pro die) 3—4 mg Harnsäure in 100 ccm Blut geboten hatten, nach Ablauf dieser Zeit Harnsäure im Blute nicht mehr nachzuweisen war[3]).

Es liegt nun aber auch die Behauptung vor, daß ganz im Gegenteil beim normalen Individuum das harnsäurefreie Blut wenige Stunden nach Atophandarreichung Harnsäure führe. Deutsch[4]) bestreitet allerdings, daß auf der Höhe der Atophanwirkung sich aus dem Blut Harnsäure isolieren lasse. Dohrn[5]) hat aber bei zwei gesunden Individuen, die, wie es scheint, nicht streng purinarm ernährt wurden, 1 Stunde nach der letzten, vorher 3 Stunden lang verabfolgten Atophangabe das eine Mal 0,69 mg, das andere Mal 1,2 mg in 100 ccm Blut gefunden. Diese an sich sehr geringfügigen Werte beweisen deshalb nicht eine Vermehrung durch das Atophan, weil die Blutuntersuchung unmittelbar vor Beginn des Versuches unterblieben ist: die Lehre von der Harnsäurefreiheit des Blutes unter physiologischen Verhältnissen hat niemals eine dogmatische Anwendung vertragen, und solche Zahlen,

---

1) E. Frank u. B. Bauch, Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 32.

2) Berl. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 1. Sitzungsbericht der Schles. Gesellsch. f. vaterl. Kultur, Mediz. Sektion, vom 17 November 1911.

3) Gleichzeitig hat Zülzer (Berl. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 47) bei drei Gichtkranken nach mehrwöchigen Atophankuren ein Sinken der Blutharnsäurewerte von 14,3, 12, 3,14 mg auf 8,6, 5,5, 0 beobachtet. Bei der für einen Gichtkranken ganz unwahrscheinlichen Höhe der Harnsäurewerte im Fall 1 und 2 vermißt man Angaben über die Methodik des Nachweises nur ungern, aber selbst wenn man die Zahlen gelten läßt, so könnten diese Senkungen vielleicht einfach auf spontane Schwankungen zu beziehen sein, die im Verlaufe längerer Zeiträume sich sehr wohl einstellen können.

4) Münchn. Med. Wochenschr. 1911, Nr. 50.

5) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 74.

wie sie Dohrn angibt, finden sich, wie bald besprochen werden wird, sehr häufig selbst bei purinarm ernährten Individuen. Auch Retzlaff[1]), der bei mehreren purinarm beköstigten Patienten 2 Stunden nach einer Gabe von 2 g Atophan einen Harnsäuregehalt von 1,5—3,8 mg in 100 ccm Armvenenblut feststellte, hat sich nicht unmittelbar vor der Blutentnahme, sondern einige Tage zuvor, von dem Fehlen der Harnsäure im Blute seiner Versuchspersonen überzeugt. Ferner liefert die von ihm verwendete Methode (Enteiweißung mit Mononatriumphosphat und Kupferfällung der Harnsäure in dem eingedampften Blutfiltrat) wohl nicht immer gleichmäßige Resultate. Es könnte sein, daß bei diesem Verfahren gewisse die Harnsäurefällung hindernde Substanzen nicht oder nicht mit Sicherheit entfernt werden, so daß in dem gleichen Blute die Harnsäure, die sich einmal dem Nachweis entzog, ein anderes Mal gefaßt wird; es wäre dabei etwa auch zu erwägen, ob nicht gerade die Atophanbehandlung diese hemmenden Stoffe oder wenigstens ihre Wirkung ausschaltet.

Es kann demnach der Nachweis, daß im vorher harnsäurefreien Blut nach Atophandarreichung Harnsäure auftritt, nicht als geglückt bezeichnet werden; ja, wir wollen hier gleich vorwegnehmend sagen, daß die Fortschritte in der Methodik gerade das Gegenteil als richtig erweisen: im Blute des Gesunden kreist dauernd eine nachweisbare Menge von Harnsäure, und durch Atophan läßt sie sich zum Verschwinden bringen.

Die Bestimmung der Harnsäure im Blute hat bis vor kurzem konstante Resultate nicht verbürgt, und zumal die Auffindung von kleinen Mengen ist offenbar mit großen Schwierigkeiten verknüpft gewesen. Baß[2]) hat gezeigt, daß, um mit Hilfe der Silbersalze eine vollkommene Ausfällung der Harnsäure in eiweißfreien Blutfiltraten zu erreichen, ein Überschuß von Silber, so daß flockiges Chlorsilber ausfällt, unbedingt notwendig ist. Ferner scheint eine tadellose Enteiweißung eine Vorbedingung guter Ausbeute zu sein, und es ist das Wichtige dabei vielleicht weniger die Entfernung restierender Eiweißspuren als vielmehr die Ausschaltung solcher Substanzen, welche die Ausfällung der Harnsäure durch Silber- und Kupfersalze hindern. Baß bedient sich zu diesem Zwecke der Phosphor-Wolframsäure, deren Überschuß er durch Chinin entfernt; wir haben gefunden, daß das Uranazetat, welches nach Oszacki[3]) eine Enteiweißung mit Er-

1) Zeitschr. f. exper. Path. und Therap. Bd. XII.
2) Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1913. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 76.
3) Zeitschr. f. klin. Medizin. Bd. 77.

haltung sämtlicher Komponenten des Reststickstoffs ermöglicht, sich vorzüglich für die Bestimmung der Blutharnsäure eignet. Allerdings läßt es sich nicht im Gesamtblut anwenden, sondern nur im absolut hämoglobinfreien Plasma, was aber im allgemeinen wohl kein Nachteil ist.

Unsere Untersuchungsresultate bezüglich der Einwirkung des Atophans auf die Blutharnsäure haben wir bereits auf dem vorjährigen Kongreß für innere Medizin kurz mitgeteilt im Anschluß an einen Vortrag von Baß »über Purinstoffe im menschlichen Blute«, in welchem dieser Autor ebenfalls über Blutuntersuchungen nach Atophan berichtete. Wir geben unsere Resultate im folgenden ausführlicher wieder und schließen daran die Befunde, die wir seitdem bei pathologischen Fällen (Gichtischen und Nierenkranken) erheben konnten; über das Verhalten der Blutharnsäure nach Salizyldarreichung haben wir uns gleichfalls ein Urteil gebildet.

Die von uns geübte Methode der Harnsäurebestimmung im menschlichen Blute ist folgende: Zunächst wird nach Oszacki enteiweißt: 120 ccm Blut werden in einer mit ungefähr 0,02 g Hirudin beschickten Porzellanschale aufgefangen; das abzentrifugierte Plasma wird gemessen und mit der gleichen Menge einer $1\frac{1}{2}\%$igen Uranazetatlösung versetzt, nachdem es zuvor auf das vierfache seines Volumens mit destilliertem Wasser verdünnt worden ist. Nach guter Durchmischung wird wiederum zentrifugiert (5—10 Minuten) und die überstehende Flüssigkeit dann zu vollständiger Klärung durch ein kleines Faltenfilter filtriert. Durch einige Tropfen Sulfosalizylsäure überzeugt man sich davon, daß die Flüssigkeit — was fast ausnahmslos der Fall ist — völlig eiweißfrei ist. Das gemessene eiweißfreie Filtrat wird dann bei deutlich essigsaurer Reaktion auf 20—30 ccm eingedampft.

Daran schließt sich nun die Silberfällung nach Bass. Die abgekühlte eingedampfte Flüssigkeit wird mit einigen Kubikzentimetern 10% Ammoniaks alkalisch gemacht und mit 5—10 ccm Magnesiamischung versetzt. Durch ein Faltenfilter wird von dem dabei entstehenden, leicht gelblichen Niederschlage in ein Becherglas von 200—300 ccm Inhalt abfiltriert. Der Niederschlag wird dreimal mit schwach ammoniakalischem Wasser (2 Tropfen Ammoniak auf 200 ccm Wasser), mit dem vorher die Eindampfschale gut ausgespült wurde, nachgewaschen. Zum Filtrat gibt man nun tropfenweise 5%ige Lösung von salpetersaurem Silber, bis ein deutlich flockiger Chlorsilberniederschlag entsteht. Dann wird wieder durch ein kleines Faltenfilter

filtriert und der Niederschlag auf dem Filter mit schwach ammoniakalischen Wasser nachgewaschen, mit dem zuvor das Becherglas ausgespült worden ist. Alsdann wird das Filter mit dem Niederschlag wieder in das Becherglas geworfen. Nach Hinzufügung von 75 ccm Wasser wird bis zum Sieden erhitzt und dann 3 Minuten lang Schwefelwasserstoff eingeleitet. Nach Hinzufügen von 10 ccm 10%iger Salzsäure wird noch 3—4 Minuten nachgekocht. Die Lösung wird heiß durch ein Faltenfilter in eine Glasschale filtriert und der Niederschlag mit heißem Wasser gut gewaschen. Das klare Filtrat wird erst in einer größeren Glasschale, schließlich in einem sehr kleinen Glasschälchen, bis auf $^1/_2$ oder $^1/_4$ ccm auf dem Wasserbade eingedampft.

Zur quantitativen Bestimmung wird nun, nachdem man sich unter dem Mikroskop von der charakteristischen Kristallform der ausgeschiedenen Harnsäure überzeugt hat, der Flüssigkeitsrest mit einer Kapillarpipette versichtig abgesaugt, darauf die Harnsäure mit $^1/_2$ ccm verdünnter Salzsäure versetzt, die wiederum in der gleichen Weise entfernt wird. Eventuell kann man noch mit kleinsten Mengen Alkohol und Äther waschen. Nachdem auch diese abgesaugt und völlig verdunstet sind, wird die Harnsäure in dem Glasschälchen in 5 ccm Wasser suspendiert und mit Hilfe von 0,75 ccm konzentrierter Schwefelsäure in Lösung gebracht. Die rasch in ein kleines Bechergläschen überführte Flüssigkeit wird, noch warm (eventuell durch eine Spur noch hinzugefügter konzentrierter Schwefelsäure wieder erwärmt), mit $^1/_{100}$ Normalpermanatlösung aus einer Bürette, die in $^1/_{20}$ ccm geteilt ist, titriert. Jeder Kubikzentimeter Permanganatlösung entspricht 0,75 mg Harnsäure.

Der Harnsäureniederschlag ist bei der geschilderten Art des Vorgehens stets ganz frei von Verunreinigungen und zeigt teils schmale und lange, teils breitere, stets deutlich sechseckige Formen, die häufig in Rosetten angeordnet sind. So oft dieser Niederschlag speziell daraufhin untersucht wurde, gab er stets eine starke Murexidprobe.

Die Patienten erhielten das Atophan gleichmäßig über den Tag verteilt in Einzeldosen von $^1/_2$ g. Die letzte Dose wurde ihnen in der Regel 1—1$^1/_2$ Stunden vor der zweiten Blutentnahme verabreicht, die erste Blutentnahme wurde unmittelbar vor Beginn der Atophandarreichung vorgenommen. Die Kost war in vielen Fällen fleischfrei und arm an Hülsenfrüchten, in anderen wurde die dritte Form der Krankenhauskost belassen, die mit einem Gehalt von 100 g Fleisch (roh) eine relativ purinarme und gleichmäßige Nahrung darstellt und die uns mit großer Sicherheit einen deutlich nachweisbaren Harnsäuregehalt des Blutes verbürgte.

Normalfälle.

Nr.	Zur Bestimmung verwendete Plasmamenge	mg Harnsäure in 100 ccm Plasma	Bemerkungen
Fall I	40	vereinzelte Kristalle	Dritte Form
			8 × 0,5 Atophan in 24 Stdn.
	43	0	
Fall II	54	reichlichst typische Kristalle	Dritte Form
			24 Stdn. lang 8 × 0,5 Atophan (zuletzt 1 Stde. vor der Blutentnahme)
	57	0	
Fall III	55	reichlichst typische Kristalle	Dritte Form
			24 Stdn. lang 8 × 0,5 Atophan (zuletzt 1 Stde. vor der Blutentnahme)
	51	0	
Fall IV (chron. Rheum.?	64	4,2	Seit 3 Tagen auf purinarmer Kost 3 Tage lang je 8 × 0,5 Atophan
Gicht?)	48	0	
Fall V	63	2,46	
(Leukämie)			In 24 Stdn. 8,5(!) Atophan
	65	0	
Fall VI	51	reichlichst typische Kristalle	Seit 5 Tagen purinarm
			2 g Atophan auf einmal; $2^1/_2$ Stdn. später zweite Blutentnahme
	51	deutl. verringert. Kristallmenge	
			2 Tage später bei fortgesetzter purinarmer Kost, dritte Blutentnahme
	41	4,9	
Fall VII	64	3,1	Seit 6 Tagen purinarm In 24 Stdn. 6 × 1,0 Atophan; zwei Tage später zweite Blutentnahme (bei fortgesetzter purinarmer Kost)
	46	4,1	
		Nierenkranke.	
Fall I (Schrumpfniere)	78	3,0	Blutdruck 218 mm Hg; Albumen etwa 1‰. Diät purinarm 24 Stdn. lang 8 × 0,5 Atophan (zuletzt $^1/_2$ Stde. vor Blutentnahme)
	75	0	

Nr.	Zur Bestimmung verwendete Plasmamenge	mg Harnsäure in 100 ccm Plasma	Bemerkungen
Fall II (doppelseitige Cystenniere)	93	1,5	Dritte Form. Kochsalzausscheidung befriedigend. Polyurie; Reststickstoff nicht vermehrt (0,049 %) 2 Tage lang je 6 × 0,5 Atophan
	63	0	
Fall III (doppelseitige Cystenniere)	138	4,78	Purinarme Diät; Blutdruck 185 mm Hg; Harnmenge etwa 2000; Alb. 0,3 ‰; 15 g NaCl werden fast ganz retiniert, spez. Gew. 1008 bis 1010; von 1200 Wasser sind nach 5 Stdn. erst 900 wieder ausgeschieden. Die einmalige Blutharnsäurebestimmung erfolgte, nachdem drei Tage hindurch je 8 × 0,5 g Atophan gereicht war
Fall IV (subakute Nephrose)	71	reichl. typische Kristalle Murexidprobe + +	Purinarme Kost, Blutdruck 86, Album. 6—8 ‰, Hydropsien, kein Sanguis im Harn 9 × 0,5 Atophan in 24 Stdn. (zuletzt 1 Stde. vor Blutentnahme)
	73	Kristallmenge viel geringer 1,31	
		Gichtkranke.	
Fall I	52	typische Kristalle; Murexid. + + + etwa 4,0	6. Tag purinarmer Kost; chron. Gicht im Anfalle 13,5 g Atophan in 4 Tagen (vgl. Harnbefund) Datum Harn 28. VII. 0,733 } Anfall, 29. 0,634 } 30. 0,63 } erste Blutentnahme
	74	0	31. 1,436 8 × 0,5 g Atophan 1. VIII. 0,94 6 × 0,5 g » 2. 0,89 6 × 0,5 g » 3. 0,922 5 × 0,5 g » 4. 0,71 früh noch 0,5 g Atoph. 2 Stunden danach 2. Blutentnahme 5. 0,67

Nr.	Zur Bestimmung verwendete Plasmamenge	mg Harnsäure in 100 ccm Plasma	Bemerkungen
Fall II	67	reichl. Harnsäurekristalle	5. Tag purinarmer Diät; chron. Gicht in anfallsfreier Zeit Nach 8 Tagen 8 × 0,5 g Atophan 2 Tage lang
	65	mikrosk. nihil. Murexidprobe schwach positiv	
Fall III	75	2,75	Chron. Gicht mit mächtiger Tophusbildung; Diät nicht kontrolliert, in 4 Wochen 100 g Acitrin, danach zweite Blutentnahme
	67	1,91	

Aus unseren Zahlen ergibt sich, daß kurze Zeit nach kontinuierlicher Atophanzufuhr sich Harnsäure im Blutplasma nicht mehr auffinden läßt, während das gleiche Blut unmittelbar vor Beginn der Verabreichung Harnsäure in ziemlich reichlicher Menge enthielt (Tabelle I, Fall 1—5, Tabelle II, Fall 1 und 2, Tabelle III, Fall 1). Daß diese radikale Änderung in der Norm bereits nach 24 Stunden vollzogen ist, lehren Fälle 1—3 und 5 der Tabelle I, sowie Fall 1 der Tabelle II.

Ähnliche Resultate meldet Baß, der 4—8 Tage nach ständiger Atophanfütterung keine Harnsäure aus dem Blute isolieren konnte, allerdings nur einmal den gleichen Fall auch vor Beginn des Versuches zu untersuchen Gelegenheit hatte.

Daß auch in der Zwischenzeit nicht vorübergehend eine Harnsäuresteigerung sich einstellt, lehrt Fall 6 (Tabelle I). Bereits 2 Stunden nach einmaliger größerer Gabe hat die Bluthamsäure deutlich abgenommen. Baß findet in sechs ähnlich angeordneten Versuchen, daß einmal bereits nach 80 Minuten keine Harnsäure mehr aus dem Blute darstellbar ist. In den anderen Fällen findet er 1—3 Stunden nach Einnahme des Mittels fast genau die gleiche Zahl (0,8—1,3 mg in 100 ccm Blut), die einige Tage vorher oder nachher als Normalwert des betreffenden Falles festgestellt worden war, jedenfalls niemals eine Steigerung gegenüber dieser Normalzahl. Diejenigen Autoren, welche gemäß der neuen Methode von Folin und Denis[1]) nach Zerlegung des Silberniederschlages die von der Harnsäure mit bestimmt

1) s. in Abderhalden, Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden Bd. VII.

zubereiteten Phosphor-Wolframsäurelösungen gegebene Blaufärbung zu einer quantitativen kolorimetrischen Bestimmung benutzen, bemerken nach 2 Stunden bereits eine deutliche Abnahme der Farbintensität; so beobachtete I. S. McLester[1]) nach einmaliger Gabe von 2 g bei ein und derselben Versuchsperson an verschiedenen Tagen Senkungen von 2,3 auf 1,6; 2,5 auf 2,1; 2,4 auf 1,8 mg pro 100 ccm Blut. In drei anderen Fällen sah er Werte von 1,3, 3,7, 1,0 auf 0,9, 2,1, 0,5 mg zurückgehen. Einmal hat er gar alle 3 Stunden die Blutharnsäure bestimmt und dabei den Ausgangswert 2,4 mg über 1,2 und 0,7 in 9 Stunden auf 0,6 mg fallen sehen. Steinitz[2]) stellte mit der gleichen Methode und unter ähnlichen Bedingungen einen Abfall von 4,8 auf 3,7 mg fest, der nach weiteren $2^1/_2$ Stunden bis auf 3 mg fortgeschritten war.

Sehr interessant ist es, daß nach Aussetzen des Atophans trotz fortgesetzter purinarmer Kost bei normalen Individuen sich wiederum eine nicht unbeträchtliche Harnsäuremenge im Blute ansammelt (Tabelle I, Fall 6 und 7). Diese Steigerung fällt mit dem auffallenden, häufig ganz enormen Absturz der Harnsäurewerte im Urin zeitlich zusammen. Wir haben es hier also mit einer auch im Blute scharf ausgeprägten Wellenbewegung zu tun, die entweder als Einsparung nach Leerung der physiologischen Harnsäure- bzw. Harnsäurevorstufendepots zu deuten sein dürfte oder aber als vorübergehende Erschöpfung desjenigen Apparates, der durch das Atophan zu höchster Tätigkeit angepeitscht war.

Es ergibt sich aus all diesen Befunden ein anschauliches Bild von dem Verlauf der Blutharnsäurekurve unter Atophaneinwirkung. Die Vermehrung der Harnsäure im Harn ist bekanntlich schon nach $^1/_2$ Stunde sehr ausgesprochen, trotzdem hält sich die Blutharnsäure zunächst noch auf ihrem ursprünglichen Werte, ähnlich wie bei kleinen Phloridzingaben der Blutzucker nicht absinkt. Nach 2 Stunden beginnt sich dann die Senkung zu markieren, die im Laufe von 24 Stunden bereits zum Verschwinden aus dem Blute führen kann, ein Zustand, der durch fortgesetzte Einnahme des Mittels sich beim normalen Individuum wohl tage- und wochenlang erhalten läßt. Setzt man das Atophan aus, dann schnellt die Blutharnsäure sofort wieder stark in die Höhe.

Es dürfte nach den von sämtlichen neueren Untersuchern mit einwandfreier Methodik einhellig erzielten Ergebnissen kein Zweifel daran sein, daß den gegenteiligen Befunden von Dohrn und Retzlaff

1) Archives of intern. Med. 1913, Bd. XII.
2) Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 19.

eine Geltung nicht zukommt. Als typische Wirkung der Phenylchinolinkarbonsäure ist die Senkung des Plasmaharnsäureniveaus bis zum Nullpunkt zu betrachten. War auf Grund der Angaben jener beiden Autoren die von Weintraud anfangs vertretene Lehre von dem renalen Angriffspunkte der Substanz wieder zurückgedrängt worden, so erklären sich nun diejenigen, die die Verminderung der Blutharnsäure konstatieren, von neuem fast enthusiastisch für die primäre Nierenwirkung des Atophans. Der eine von uns hat selbst früher die elektive Steigerung einer Partialfunktion der Tubuli contorti für die wahrscheinliche Leistung des Atophans erklärt; wir möchten aber jetzt doch mit Minkowski scharf betonen, daß man mit einer solchen Formulierung das Gebiet der reinen Hypothese betritt; ebensowohl könnte das Atophan, ohne in die Nierentätigkeit einzugreifen, auf die Bedingungen von Einfluß sein, unter denen sich für gewöhnlich der Transport der Harnsäure durch das Blut vollzieht und wie sie etwa durch die Schlagworte: Kolloid oder Kristalloid; organisch gebunden oder frei gelöst-gekennzeichnet werden. Das sicher Erwiesene läßt sich nur folgendermaßen aussagen: Im Gegensatz zu den früher bekannten Arten der Harnsäurevermehrung, die sich sämtlich auf einen gesteigerten Nukleinzerfall zurückführen lassen (formativer Typus), werden bei der pharmakologischen Beeinflussung des Harnsäurestoffwechsels primär die Ausscheidungsbedingungen der im Blute kreisenden Harnsäure erleichtert (eliminativer Typus).

Daß man in der Tat die pharmakologisch bedingte Steigerung der Harnsäure im Urin einheitlich zusammenfassen darf, lehren die Studien über die Wirkung der Salizylsäure auf den Harnsäureumsatz. Der eine von uns[1]) hat gezeigt, daß durch größere Dosen von Acidum salicylicum bei purinarmer Kost sich der Verlauf der Harnsäureausscheidung nach Atophan vollständig nachahmen läßt. Man findet die gleiche sehr erhebliche Steigerung der Harnsäurewerte im Harn und den gleichen entschiedenen Absturz nach Aussetzen des Mittels (bis auf 0,05 g). Im Augenblicke der stärksten Depression erweist sich Atophan zunächst außerstande, die Harnsäure wieder in die Höhe zu treiben. Diese beiden Momente legen die Gedanken nahe, daß die Salizylsäure, deren früher für mäßig gehaltene Wirkung auf die Harnsäureausscheidung meist auf die geringe begleitende Leukozytose bezogen wurde, den nämlichen Angriffspunkt habe wie das Atophan. Beweisen ließ sich dies endgültig wieder durch die Unter-

1) Arch. f. Verdauungs- u. Stoffwechselkr. Bd. XIX.

suchung des Blutes. In drei Fällen, in denen über 24 Stunden gleichmäßig verteilt 6 g Acidum salicylicum eingenommen wurde, fand sich am nächsten Morgen keine Harnsäure im Blute. Zweimal konnte allerdings auch vorher keine dargestellt werden; es ließ sich also nur das Ausbleiben einer Steigerung erkennen. Einmal aber war die vorher sicher nachgewiesene Harnsäure am nächsten Morgen geschwunden.

Es zeigt sich also, daß zwei hervorragend antineuralgisch und antiphlogistisch wirksame Mittel eine identische Wirkung auf den Harnsäurestoffwechsel haben, und es ist der Gedanke nicht ganz von der Hand zu weisen, daß zwischen diesen beiden scheinbar so weit voneinander abliegenden Effekten doch ein tieferer Zusammenhang bestehe.

Nachdem nun die charakteristische Atophanwirkung auf die Blutharnsäure festgestellt ist, muß es naturgemäß von Interesse sein, Fälle zu untersuchen, bei denen infolge manifester Nierenerkrankung oder jener uns im Wesen noch unbekannten Störung, welche der Gicht zugrunde liegt, die Ausscheidungsbedingungen für die Harnsäure erschwert sind.

Daß es auch bei Nierenkranken, wofern nur die funktionelle Leistung des Organs noch nicht wesentlich beeinträchtigt ist, gelingt, das Blut in kurzer Zeit seines Harnsäuregehaltes zu berauben, lehren die ersten beiden Fälle der Tabelle II. Das eine Mal handelt es sich um einen Schrumpfnierenkranken, der bei hohem Blutdruck, stärkerer Albuminurie und mäßiger Polyurie ohne alle Beschwerden ist: 4 g Atophan in 24 Stunden genügen, um das bei purinarmer Kost ziemlich harnsäurereiche Blut (3,0 mg in 100 ccm Plasma) harnsäurefrei zu machen. Ähnliches gilt von einer Frau mit doppelseitigen Nierentumoren, die dem Palpationsbefunde nach als Cystennieren aufzufassen waren. Hier fehlte, nach Ausweis des Reststickstoffs und der Kochsalzausscheidung, die Retention harnfähiger Substanzen, und auch in diesem Falle war es nicht schwierig, Harnsäurefreiheit des Blutes zu erzielen.

Ein anderes Bild bietet sich dagegen bei einem Kranken, der nach den klinischen Erscheinungen an einer Schrumpfniere litt, bei der Autopsie aber gleichfalls eine doppelseitige cystische Entartung der Nieren aufwies. Die mangelnde Fähigkeit, von zugeführtem Wasser oder Kochsalz viel auszuscheiden, zeigte hier, daß trotz der bestehenden Polyurie die Niere nicht mehr imstande war, die Stoffwechselschlacken gründlich auszuführen. Leider liegt vor der Atophanzufuhr keine Bestimmung vor, aber es ist kaum anzunehmen,

daß man vorher viel mehr Harnsäure gefunden hätte als nach dem dreitägigen Atophangebrauch (4,78 mg). Hier bestand jedenfalls wo nicht eine völlige Unwegsamkeit, so doch eine erschwerte Durchgängigkeit für Harnsäure.

In einem letzten Falle endlich (einer chronischen Nephrose im Sinne von Volhard-Fahr mit starker Albuminurie, erheblichen Ödemen und Höhlenergüssen, dabei niedrigem Blutdruck) war es zwar möglich, die Bluthaxnsäure zu verringern — und vielleicht ist hier Atophan nicht lange genug dargereicht worden, um sie ganz zu entfernen —, in jedem Falle aber zeigt sich eine Verlangsamung gegenüber der Norm, die durchaus dem anatomischen Bilde, das man solchen Formen zugrunde legt, einer schweren Schädigung der Tubuli contorti, entspricht.

Es kann aus diesen Befunden bei Nephropathien nicht hergeleitet werden, daß das Atophan an der Niere angreift: auch bei der Annahme, daß durch die Substanz, allgemein ausgedrückt, die Blutharnsäure in eine harnfähigere Form gebracht wird, hat es nichts Auffälliges, wenn bei kranken Nieren die Austreibung der Harnsäure aus dem Blute schwierig oder ganz unmöglich ist.

Dagegen eröffnet sich hier vielleicht ein neuer Weg zur Funktionsprüfung der Nieren. Wenn die Harnsäure, wie wohl von keiner Seite bestritten wird, von den Tubuli contorti sezerniert wird, so wäre bei fehlender Eliminierbarkeit aus dem Blute durch Atophan eine Erkrankung dieser Gebilde sicher anzunehmen. Gleichzeitige Bestimmungen der Wasser-, Kochsalz- und Farbstoffausscheidung, sowie des Reststickstoffs würden lehren, ob die Erschwerung der Harnsäureausscheidung nur im Rahmen einer allgemeineren Funktionsstörung vorkommt oder ob es auch eine isolierte Harnsäureinsuffizienz der Nieren gibt. Wird diese Möglichkeit in bejahendem Sinne entschieden, dann wäre allerdings eine Stütze gewonnen für die Annahme einer Partialfunktionsstörung in der Niere bei Gicht und einer elektiven Steigerung einer derartigen Funktion durch das Atophan, und es wäre damit eine Nierenwirkung der Substanz zwar noch nicht bewiesen, aber doch plausibel gemacht worden.

Wir haben schließlich noch bei drei Gichtkranken die Beeinflussung der Bluthamsäure durch die Atophanmedikation verfolgt.

Fall 1: Seit 23 Jahren gichtkrank und häufig von Anfällen geplagt, bekommt der Patient während der Einleitung der purinfreien Diät einen ziemlich heftigen Gichtanfall im rechten Kniegelenk mit Fiebersteigerung. Die Harnsäureausscheidung im Harn zeigt die hohen Werte, die dem Höhenstadium der Attacke eigentümlich sind. Sie

wird durch das Atophan noch stark vermehrt und in sehr charakteristischer Weise im Gegensatz zum Gesunden tagelang auf ungewöhnlicher Höhe erhalten. Am 6. Tage der purinarmen Ernährung findet sich sehr reichlich Harnsäure im Blut; nach Verbrauch von 13,5 g Atophan wird sie bei der zweiten Blutuntersuchung vermißt, in starkem Kontrast zu der hohen Zahl von 0,71 g im Harn.

Fall 2 leidet seit 10 Jahren an typischen Gichtanfällen, ist aber jetzt schon seit längerer Zeit in einer anfallsfreien Periode. Nach 5 Tagen fleischfreier Ernährung wird im Blut reichlich Harnsäure nachgewiesen, 8 Tage später, nachdem Patient inzwischen 3 g Guanosin in einer Dosis eingenommen und danach leichtes Ziehen in mehreren Gelenken verspürt hat, wird für 2 Tage Atophan (achtmal 0,5 g pro die) gegeben. Am 3. Tage lassen sich mikroskopisch keine Harnsäurekristalle finden, dagegen fällt die Murexidprobe noch schwach positiv aus. Die Harnsäure ist also, wenn auch nicht vollständig, so doch bis auf Spuren aus dem Blute entfernt.

Fall 3, der seit 27 Jahren gichtleidend ist, reichliche Tophusbildung und durch mächtige Harnsäureablagerungen stark verunstaltete Hände aufweist, hat bei der ersten Untersuchung 2,75 mg Harnsäure in 100 ccm Plasma. Er verbraucht dann bei wenig geregelter Diät in 4 Wochen 100 g Acitrin. Die zweite Blutuntersuchung, die zu diesem Zeitpunkte bei noch fortgesetzter Acitrineinnahme erfolgt, zeigt mit 1,91 mg eine deutliche Verminderung der Blutharnsäure.

Es ist demnach, wie bereits 1911 von uns behauptet worden ist, auch bei Gichtkranken möglich, die Verarmung des Blutes an Harnsäure zu erzwingen. In den vorliegenden Fällen ist, um diesen prinzipiellen Punkt klarzustellen, das Atophan gleich für längere Zeit gereicht worden. Es kann daher noch nicht entschieden werden, ob das Verschwinden der Blutharnsäure mit der gleichen Geschwindigkeit wie in normalen Fällen erzielt werden kann. Die Spuren von Harnsäure, die im Falle 2 nach 2 Tagen gefunden worden sind, sprechen wohl noch nicht dagegen. Aber nach den Untersuchungen von Folin und Lyman[1]) könnte es den Anschein haben, als ob es nicht der Fall sei.

Denn diese Autoren fanden, wenn sie einen oder zwei Tage lang je 5 g Atophan gaben, zwar in sechs Fällen stets deutliche Senkungen, die dreimal sehr erheblich waren, z. B. von 5,0 auf 1,1; 5,7 auf 2,2; 3,1 auf 1,2, aber niemals konstatierten sie ein Sinken unter die Schwelle der Nachweisbarkeit. Dazu ist aber zu bemerken, daß die

1) Journ. of Pharmacol. and Experim. Therapeutics, Bd. IV, 1913.

Autoren mit Gesamtblut gearbeitet haben. Nach den Angaben von Steinitz[1]) verteilt sich die Harnsäure auf Körperchen und Plasma gleichmäßig[2]), und es erscheint daher möglich, daß das Atophan zwar dem Plasma die Harnsäure entzieht, auf die Blutkörperchen aber in diesem Punkte ohne Einfluß ist. Ähnliches hat der eine von uns[3]) z. B. bei der Untersuchung des Blutzuckers in Plasma und Blutkörperchen nach Phloridzinvergiftung gesehen. Folin und Lyman würden also wahrscheinlich auch beim Normalen nach 24 Stunden noch Harnsäure im Blute finden und sie finden sie auch noch in zwei ihrer Gichtfälle, in denen das Atophan 3 und 4 Tage fortgegeben wurde, im Gegensatz zu dem von uns in Fall 1 (Tab. III) erhobenen Befunde. Die Autoren selbst werden allerdings vielleicht geneigt sein, die Differenz weniger auf den Unterschied von Gesamtblut und Plasma, als vielmehr darauf zurückzuführen, daß sich kleine Mengen direkt nicht mehr fassen lassen, wohl aber ohne weiteres durch die sehr empfindliche Farbreaktion mit Phosphor-Wolframsäure zu ermitteln sind. Aber dies ist wohl nicht so sicher, wie sie selbst präjudizieren; es mag dann gelten, wenn man so kleine Blutquantitäten verwendet wie sie selbst für ihre Methodik benötigen, nicht aber, wenn die dreifache Plasmamenge zur Verfügung steht; Baß hat doch die gleichen Harnsäurewerte im Blute bei purinarmer Kost durch direkte Darstellung der Harnsäure ermitteln können wie Folin. Ja, er hat aus Rinderblut sogar viel mehr Harnsäure isolieren können, als die kolorimetrische Methode den amerikanischen Autoren anzeigte.

Unser letzter Fall soll lediglich zeigen, daß eine langdauernde Atophankur auch bei Nichtinnehaltung strenger Diätvorschriften imstande ist, den Harnsäuregehalt des Blutes zu erniedrigen und damit — was therapeutisch bedeutsam ist — auf einem — absolut genommen — niedrigen, einem ganz normalen Niveau zu erhalten.

---

1) a. a. O.

2) Aus diesen Feststellungen von Steinitz folgt übrigens das Untunliche der Berechnung von Gudzent, der die im Gesamtblut ermittelten Werte verdoppelte, um den Harnsäuregehalt des Plasmas zu erhalten und dadurch mit leichter Mühe bei der Gicht auf solche Zahlen kam, daß die Grenze der von ihm festgestellten Löslichkeit erreicht oder überschritten wurde.

3) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 70, S. 136.

XXV.

Aus der Universitäts-Kinderklinik in Halle a. S.
(Professor Dr. Stoeltzner.)

Die Herkunft des Cholesterins bei der Verdauungslipämie.

Von

Dr. H. Beumer.

(Mit 1 Kurve.)

Das Fett nimmt bei der Verdauung und Assimilation eine besondere Stellung ein. Während selbst große Zuckereinnahmen den Blutzuckerspiegel fast unbewegt lassen, ist der Fettgehalt des Serums ganz abhängig von der Art und Menge der aufgenommenen Nahrung und dem jeweiligen Stand der Verdauung und demgemäß großen Schwankungen unterworfen. Selbst hochgradige Überschwemmungen des Serums mit Fetten nach fettreichen Mahlzeiten, bei denen der Fettgehalt eine Steigerung um das Zehnfache des Nüchternwertes erfahren kann, treten auf und ebben ab, ohne irgendwelche Störungen zu verursachen. Offenbar hängt dies mit der trägen, nur schwer angreifbaren Natur der Fette zusammen, die eine Regulierung, wie sie beim Zucker die zwischen Darm und Blut eingeschaltete Leber in so exakter Weise ausübt, überflüssig macht. Die größere oder geringere Menge des auf dem Transport nach den Organen befindlichen Fettes kennzeichnet sich durch eine mehr oder minder hochgradige Trübung des Serums. Dieser Zustand wird, soweit er direkt mit der Verdauung zusammenhängt, als Verdauungslipämie bezeichnet. Neben diesen an- und abschwellenden physiologischen Lipämien gibt es bekanntlich pathologische, von der Verdauung unabhängige, gewissermaßen permanente Lipämien, wie sie in auffälligster Weise beim Diabetes vorkommen. Alle Lipämien haben das Besondere, daß es sich nicht allein um eine Fettvermehrung handelt, sondern daß zugleich eine Erhöhung des Cholesterinspiegels im Serum dabei auftritt. Hierin ist nichts Auffälliges zu erblicken, soweit die Cholesterinvermehrung durch alimentäre Ursachen bedingt ist. Es ist aber von

verschiedenen Seiten gezeigt worden, daß auch bei Verfütterung von fast cholesterinfreiem Fett bei der darauf folgenden Verdauungslipämie das Serum eine von der Nahrung unabhängige Vermehrung des Cholesterins zeigt. Dem Cholesterin muß also eine für die Assimilation und den Transport der Fette besondere Bedeutung beigemessen werden. Die vermehrte, nicht alimentäre Cholesterinvermehrung hat zur Aufstellung einiger Theorien geführt, die zunächst erörtert werden sollen.

Schon 1866 hat Hoppe-Seyler[1]) das lipämische Blut von Mastgänsen untersucht. Die Gänse wurden mit Mais gefüttert, der an sich einen erheblichen Cholesteringehalt von 0,1 % besitzt, so daß der Cholesterinreichtum des Serums hierdurch eine genügende Erklärung findet. Es sei mir aber im Hinblick auf die später zu erörternde Theorie J. Müllers über die Verdauungslipämie gestattet, die zusammenfassenden Sätze Hoppe-Seylers anzuführen, die sich wenig zitiert finden, aber mit neueren, mit besserer Methodik gewonnenen Ergebnissen ziemlich gut übereinstimmen. Hoppe-Seyler sagt, daß 1. der Gehalt der Blutkörperchen an Cholesterin unabhängig vom Cholesterin- und Fettgehalt des Serums ist; 2. daß der Gehalt des Serums an Cholesterin sehr verschieden sei, daß er sich erhebt, wenn das Serum reich an Fetten ist, daß er dagegen fällt, wenn es daran arm ist.

Auf die Vermehrung des Cholesterins bei Verfütterung von cholesterinfreiem Fett hat besonders Reicher[2]) hingewiesen. Er fand bei Verabreichung von Triolein und Pfirsichkernöl, das nicht ganz cholesterinfrei war, eine Zunahme des Serumcholesterins um 65,63 % im Mittel. Ferner stellte er fest, daß bei Durchblutungen überlebender Hundeleber bei cholesterinfreiem Trioleinzusatz eine bedeutende Vermehrung des Cholesterins in der Durchströmungsflüssigkeit erfolgte. Diese Befunde veranlaßten ihn zu der Hypothese, daß der Organismus aus Fett bei jeder Fettnahrung Cholesterin aufbaut. Als hauptsächlichen Ort der Cholesterinsynthese nimmt er die Leber an. Eine wenn auch nicht uneingeschränkte Billigung findet die Reichersche Hypothese bei J. Lifschütz[3]), der in der Ölsäure die Muttersubstanz des Cholesterins vermutet. Wenn man bedenkt, wie lückenhaft unsere Kenntnisse über das Cholesterin noch sind und in keinem Falle bewiesen werden konnte, ob der tierische Organismus überhaupt die Fähigkeit besitzt, Cholesterin aufzubauen, wird man die Reicherschen

---

1) Hoppe-Seyler, Medizinisch-chemische Untersuchungen 1866.

2) Reicher, Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin 1911. Zur Kenntnis des Fett- und Lipoidstoffwechsels.

3) J. Lifschütz, Die Oxydationsprodukte des Cholesterins. Biochem. Zeitschr. B. 52, 1913.

Versuche wohl kaum als ausreichend zur Fundierung einer Hypothese von solcher Tragweite ansehen können. Durchströmungsversuche eines lipoidreichen Organs wie die Leber mit einem fettreichen Medium können hier nichts beweisen.

Einen weiteren Beitrag zur Verdauungslipämie liefert Lindemann[1]). Er konstatiert eine Vermehrung des Cholesterins, besonders der Cholesterinester bei der Verdauungslipämie und spricht von einer Verdauungscholesterinämie. Die Bedeutung der Cholesterinvermehrung erscheint ihm hypothetisch, und die Frage nach ihrer Herkunft läßt er offen. Ein Parallelgehen von Cholesterin und Fett im Serum des Kaninchens finden Autenrieth und Funk[2]).

Eine völlig neue Theorie zu diesem Thema stellt Johannes Müller[3]) auf, die in besonderer Weise der Herkunft des nicht alimentär erklärbaren Cholesterinüberschusses gerecht werden soll. Auf Grund von Untersuchungen nüchternen und lipämischen Blutes gelangt dieser Autor zu dem Schluß, »daß der Gehalt an Fettsäuren, besonders aber an Cholesterin der Blutkörperchen umgekehrt proportional den entsprechenden Werten des Serums ist«. Ist der Cholesteringehalt des Serums hoch, fällt das Niveau des Blutkörperchencholesterins und umgekehrt, so daß ein ständiger Austausch von Cholesterin zwischen Blutkörperchen und Serum stattfinden soll, der so weit gehen kann, daß bei Fettverdauung der Blutkörperchencholesteringehalt um die Hälfte und mehr sinken kann. Die Tragweite dieser ganz neuen Theorie, deren Nachprüfung an größerem Material vom Autor selbst gewünscht wird, berechtigt ein näheres Eingehen. Wenn auch die Meinungen über das Vorhandensein einer lipoiden Membran bei den roten Blutkörperchen noch geteilt sind, so ist man sich doch einig über die Wichtigkeit der lipoiden Substanzen, die einen so großen Teil des Blutkörperchenstromas ausmachen. Sie verleihen ihnen ihre Resistenzfähigkeit gegenüber den variablen Konzentrationen des Serums, und wir sind gewohnt gerade dem Cholesterin eine für die Integrität der Blutkörperchen vitale Bedeutung zuzuschreiben. Wenn die Untersuchungen Müllers richtig sind, wäre der Cholesteringehalt also keine einigermaßen konstante Größe, sondern abhängig von dem

---

1) Lindemann, Untersuchungen zur Lipoidchemie des Blutes bei Schwangerschaft, Amenorrhöe und Eklampsie. Zugleich ein Beitrag zur Verdauungslipämie. Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkol. B. 74.

2) Autenrieth und Funk, Über kolorimetrische Bestimmungsmethoden. Münch. mediz. Woch. 23, 1913.

3) Johannes Müller, Über Maskierung des Blutfettes und der Blutlipoide, sowie über Verdauungslipämie beim Menschen. Zeitschr. f. phys. Chemie B. 86, 1913.

ständigen Auf und Nieder des Serumfettgehalts. Eine besondere Funktion des Blutkörperchencholesterins bestände im Fetttransport, und unbeschadet ihrer übrigen Funktionen könnten die Blutkörperchen mehr als die Hälfte ihres Cholesterins für die langen Zeiten der Fettassimilation an das Serum abgeben. Müller untersuchte das Blut von sieben verschiedenen Personen, die nicht an Blutkrankheiten litten. Bei vier Patienten wurde das Blut nüchtern untersucht, bei drei anderen während der Verdauungslipämie.. Es wurde festgestellt der Cholesteringehalt des Serums und der Cholesteringehalt der in 100 ccm Blut enthaltenen Blutkörperchen, daneben die Fettsäuren, die aus Fetten und Phosphatiden stammen. Die Analysen wurden nach Kumagawa-Suto ausgeführt. Das »Unverseifbare« wurde also mit Cholesterin identifiziert. Es sei bemerkt, daß nach Lifschütz ungefähr 40—60% des Unverseifbaren des Blutfettes aus Cholesterin besteht. Ich führe die Zahlen Müllers an, soweit sie sich auf das Cholesterin erstrecken:

Nr.	Die in 100 ccm Blut enthaltenen Körperchen enthalten Cholesterin in g	Das entsprechende Serum enthält Cholesterin in %	
2	0,076	0,106	Nüchternwerte
3	0,083	0,15	
7	0,115	0,20	
8	0,0925	0,15	
4	0,073	0,25	Lipämiewerte
5	0,033	0,40	
6	0,028	0,35	

Die Menge der in 100 ccm enthaltenen Blutkörperchen dieses Blutes verschiedenster Herkunft war nicht bekannt. Man muß aber annehmen, wenn es sich um normales Blut gehandelt hat, daß auf 100 ccm Blut etwa 45—50 ccm Blutkörperchen kommen, wie es einer Blutkörperchenzahl von 5000000 in Kubikmillimeter entsprechen würde. Die Cholesterinwerte müßten also verdoppelt den Prozentgehalt der Blutkörperchen an Cholesterin ergeben. Nur unter der Annahme eines normalen Blutes lassen sich ja die Zahlen überhaupt vergleichen, um daraus ein physiologisches Gesetz abzuleiten. Demnach wären also, um die extremsten Fälle zu nehmen, Cholesterinschwankungen von 0,23% (7 nüchtern) und 0,056% (6 lipämisch) als normal anzusehen und ein Ausdruck der physiologischen Breite des Cholesteringehalts der Blutkörperchen — auch des einzelnen — in den verschiedenen Fettverdauungsphasen. Während bei diesen

Blutkörperchen die Schwankungen bis auf den vierten Teil des Maximalwertes heruntergehn, tritt in den entsprechenden Seren nur eine Zunahme um weniger als das Doppelte ein. Vergleiche anderer Fälle untereinander fallen ebenso ungünstig aus. Die Nüchternwerte der Blutkörperchen stehen ziemlich auf gleichem Niveau, dagegen sind die Blutkörperchenwerte in den Lipämiefällen so verschieden, daß durch Addition und Berechnung eines Mittelwertes kaum eine verwertbare Größe gewonnen werden kann. Durch dieses Verfahren allein aber läßt sich das Reziprozitätsverhältnis von Blutkörperchen- und Serumcholesterin aus obigen Zahlen herausrechnen. Es bleibt für mich nur die Annahme übrig, daß es sich in den Fällen 5 und 6 um sehr schwere Anämien oder um hochgradig pathologische Blutkörperchen gehandelt hat. Ersteres ist mir wahrscheinlicher. Da Müller davon spricht, daß seine Theorie vielleicht auch bei pathologischen Lipämien Gültigkeit haben könnte, habe ich zunächst versucht, sie auf dieses Gebiet zu übertragen, weil mir dabei eine große Reihe absoluter vergleichbarer Werte zur Verfügung standen aus dem Blut von verschiedenen Krankheiten, bei denen Bürger und ich die Verteilung der Lipoidsubstanzen auf Blutkörperchen und Plasma untersucht hatten[1]). Es stimmte nirgends. Ich führe nur einige dieser Zahlen an:

	Cholesterin der Blutkörperchen in %	Serum freies Cholesterin %	Serum Cholesterinester %
Perniziöse Anämie	0,099	0,022	0,051
Perniziöse Anämie	0,218	0,022	0,029
Ca. oesophagi	0,071	0,023	0,032
Diabeteslipämie	0,095	0,091	0,320
Diabeteslipämie	0,078	0,166	0,314
Diabetes	0,095	0,035	0,027

Ein irgendwie umgekehrt proportionales Verhältnis zwischen Blutkörperchen- und Serumwerten ist bei diesen Fällen nicht zu erkennen; es macht sich kein Unterschied bemerkbar, ob die Blutkörperchen in einem äußerst wässerigen fettarmen oder in einem hochgradig lipämischen Serum schwimmen. Es gilt also — wenigstens in gewissen Grenzen — der alte Satz Hoppe-Seylers weiter, daß der Cholesteringehalt der Blutkörperchen unabhängig von dem des Serums ist.

Da ich nur über diese pathologischen Fälle verfügte und in der

1) Beiträge zur Chemie des Blutes in Krankheiten. 3. und 4. Mitteilung. Zeitschr. f. exper. Path. und Therapie B. 13.

Literatur keine Angaben über die Verteilung des Cholesterins auf Serum und Blutkörperchen während der Verdauung sich fanden, suchte ich die Frage endgültig in einigen Fütterungsversuchen zu entscheiden. Die Versuchsanordnung war ja denkbar einfach. Es wurden die Cholesterinuntersuchungen einmal in nüchternem Zustand, dann beim gleichen Individuum eine gewisse Zeit nach einer fettreichen Mahlzeit ausgeführt. Als Versuchsobjekte dienten mir ein Hund und ein Ziegenbock. Das Fett wurde ihnen durch Magenschlauch in nüchternem Zustande zugeführt. Zur Erzielung vergleichbarer Werte wurde der Cholesteringehalt der Blutkörperchen an dem in 40grädigem Luftstrom getrockneten Material bestimmt, während das Serums in der üblichen Weise feucht verarbeitet wurde. Extrahiert wurde mit Alkohol und Äther, das Cholesterin nach Windaus bestimmt.

Die folgende Tabelle gibt die Resultate wieder:

		Serum				Blutkörperchen, Cholesterin in % d. Trockensubstanz	Bemerkungen
		Ätherextrakt %	freies Cholesterin %	Cholesterin aus Estern %	Gesamtcholesterin %		
Ziege	1	0,274	0,0223	0,0529	0,0752	0,328	Nüchtern nach 20 Std. Hunger. Serum klar.
	2		0,0205	0,0389	0,0594	0,320	8 Std. nach 225 ccm Mandelöl. Serum klar.
	3	0,429			0,151	0,407	3 Std. nach 150 ccm Olsäure. Lipämie.
	4	1,30	0,135	0,350	0,485	0,401	4 Std. nach 150 g Ölsäure am 4. II. 14. Lipämie. Am 24. I., 26. I., 1. II. je 0,5 g Cholesterinölsäureester intravenös.
Hund	5	0,326	0,052	0,055	0,107	0,361	Nach 16 Std. Hunger. Serum klar.
	6				0,179	0,405	5 Std. nach 250 g Butter. Lipämisch.
	7	0,9684	0,1068	0,0736	0,1804	0,391	4 Std. nach 1/2 l. Sahne. Starke Lipämie mit Aufrahmen.

Diese Versuche bestätigen zunächst die Erfahrung, daß bei der Verdauungslipämie eine durch alimentäre Zufuhr nicht erklärbare Cholesterinvermehrung im Serum statt hat. Dies geht am besten aus Vergleich von Versuch 1 und 3, 5 und 6 hervor. Versuch 7 ist insofern anders gelagert, als hier die Blutentnahme 4 Stunden nach

Verfütterung von 1/2 l Sahne gemacht wurde, die selbst einen ziemlich hohen Gehalt an freiem Cholesterin hat. Dies drückt sich im Serum darin aus, daß ein erhebliches Überwiegen des freien Cholesterins über die Ester gefunden wurde, wie es sonst nicht zu bestehen pflegt.

Versuch 4 zeigt eine sehr starke Erhöhung des Serumcholesterinspiegels um fast das Zehnfache der Norm, die ich nebenbei kurz besprechen möchte. Der Ziegenbock hatte am 24., 26. Januar und 1. Februar eine Injektion von je 0,5 g Cholesterinölsäureester in ätherischer Lösung in die Jugularvene erhalten. Ich wollte versuchen, ob sich dadurch vielleicht das Auftreten eines cholesterinesterspaltenden Fermentes herbeiführen ließe. Röhmann[1]) glaubt ein solches in den roten Blutkörperchen des Pferdes gefunden zu haben. Da es normalerweise im Serum nicht vorkommt, war es ja immerhin denkbar, daß sich nach einer so plötzlichen Überschwemmung des Serums mit Cholesterinestern ein Ferment zeigen könnte, wie bei Fettzufuhr ja auch in vermehrter Menge eine Lipase auftritt. Die intravenöse Applikation wurde gewählt, weil bei subkutaner Injektion nur eine sehr langsame Resorption der Ester erfolgt. Es war aber nach 24stündiger Bebrütung des Serums bei 37° nicht die geringste Spaltung von Cholesterinestern zu konstatieren, wie in den Belegen (4) ausgeführt ist. Es ist im Serum demnach keine Cholesterase vorhanden und läßt sich auch nicht durch massige Einspritzung hervorrufen. An diesem Versuch läßt sich aber eine andere Tatsache demonstrieren, nämlich die, wie schwer es den Herbivoren wird, sich von den Cholesterinestern, die in erhöhter Menge im Serum kreisen, zu befreien. Trotzdem die Cholesterinesterinjektionen mehrere Tage zurückliegen, ist der Cholesterinspiegel des Serums noch in ganz auffälliger Weise erhöht. Die Vermehrung bezieht sich ebenso auf das freie Cholesterin, wie auf die Ester. Der Fleischfresser ist viel besser in der Lage, sich des Cholesterinüberschusses zu entledigen. Man muß daran denken, daß diese Fähigkeit dem Menschen bei den schweren, mit Lipämie einhergehenden Formen des Diabetes verloren geht.

Die obigen Versuche, die zur Nachprüfung der Müllerschen Befunde angestellt wurden, bestätigen diese in keiner Weise. Eher ließe sich behaupten, daß mit dem Ansteigen der Cholesterin-Serumwerte die Blutkörperchenwerte ebenfalls eine Erhöhung erfahren. Daß ein solches Verhalten bei alimentärer Cholesterinzufuhr statt-

1) Röhmann, Über die Cholesterase der Blutkörperchen. Berl. klin. Wochenschrift 1912, Nr. 42.

findet, und hierbei Serum und Blutkörperchen sich ziemlich gleichmäßig in das überschüssige Cholesterin teilen, haben Wacker und Hueck in einwandfreier Weise festgestellt.

Die Digitoninmethode begünstigt infolge der ziemlich großen Blutmengen die sie beansprucht, nicht die Vornahme laufender Cholesterinbestimmungen. Hierfür eignet sich dagegen sehr gut die kolorimetrische Cholesterinbestimmung nach Autenrieth und Funk[1]). Diese Methode liefert, wie die Untersuchungen Autenrieths und Funks zeigen, gute Resultate. Auch mir gelang es nach einiger Übung im Ablesen gute mit der Windaus-Methode übereinstimmende Werte zu erhalten. Die Serumcholesterinwerte der kolorimetrischen Methode lagen gewöhnlich ein wenig höher, was wohl dadurch erklärt wird, daß mit ihr die gesamten Cholesterinkörper bestimmt werden, während bei der Windaus Methode nach den Untersuchungen von Lifschütz das Oxycholesterin sich nicht quantitativ mit dem Digitonin addiert. Mit der kolorimetrischen Methode gelingt es leicht, einen kurvenmäßigen Verlauf der Cholesterinwerte in den einzelnen Phasen der Fettverdauung darzustellen.

Nachdem die Reichersche Theorie der Cholesterinvermehrung als Folge einer bei jeder Fettverdauung vor sich gehenden Cholesterinsynthese als nicht genügend fundiert abgelehnt werden mußte und die Theorie Müllers, die den Cholesterinüberschuß aus den Blutkörperchen herleitet, nicht bestätigt werden konnte, galt es eine andere Erklärung für die Herkunft des Cholesterins bei der Verdauungslipämie zu suchen. Das Parallelgehen und zeitliche Zusammentreffen der Cholesterinvermehrung mit der Fettverdauung legt den Gedanken nahe, daß hierbei ein näherer Zusammenhang mit den Vorgängen im Darm besteht. Hierbei kommt nur die Galle in Betracht, deren Bedeutung für die Fettverdauung in anderer Hinsicht ja längst bekannt ist. Die Galle enthält etwa 0,6% Cholesterin, zumeist in freier Form. Bei einer Produktion von 1 l Galle werden also täglich 6 g Cholesterin in den Darm ausgeschieden. Die Ausfuhr durch den Kot beträgt aber nur etwa 1 g, hauptsächlich in Form des hydrierten Cholesterins, des Koprosterins. Es ist also sehr gut möglich, daß der übrige Teil des Gallencholesterins mit den Fetten resorbiert und dann teils in freiem Zustande, teils an Fettsäuren gekuppelt im Blutserum wiedergefunden wird. Damit wäre zugleich eine brauchbare Erklärung für das Auftreten der Cholesterinester im Serum überhaupt gegeben. Daß eine Bindung des Cholesterins mit

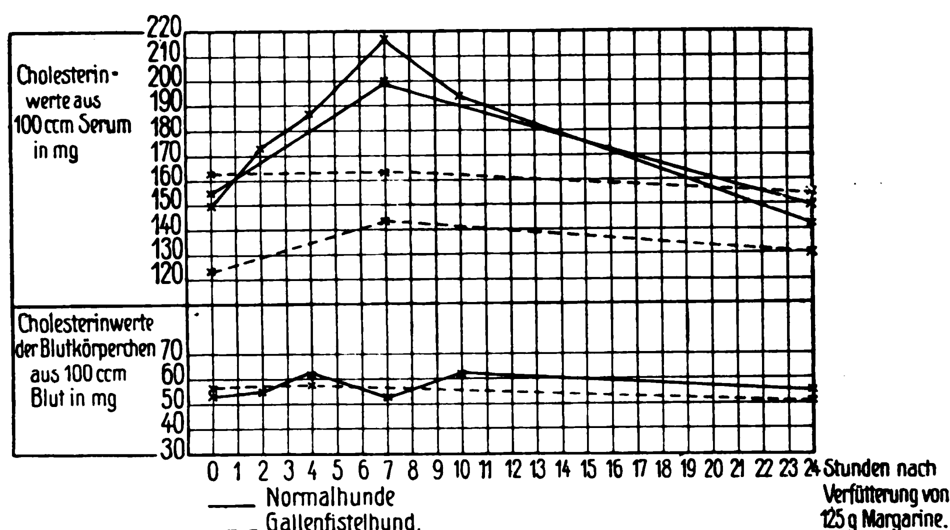
1) Autenrieth und Funk, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 23.

Fettsäuren zu Estern leicht erfolgt, geht daraus hervor, daß beim Ikterus eine starke Vermehrung des gebundenen Cholesterins im Serum erfolgt, bei der natürlich eine direkteste Verbindung mit der das Blut überschwemmenden Galle anzunehmen ist, die aber als solche fast nur freies Cholesterin enthält. Nachdem dieser einfache Gedankengang bis hierher geführt hatte, ließ sich durch einen Versuch leicht der Nachweis erbringen, ob die Cholesterinvermehrung im Serum mit der Galle in Zusammenhang steht. Ich legte einem Hunde eine Gallenfistel an unter gleichzeitiger Unterbindung des Choledochus. Selbstverständlich wurde durch einen Verband und eine Halskravatte dafür gesorgt, daß der Hund die herausfließende Galle nicht aufleckte. Das Tier war nach der Operation munter und nahm gut an Gewicht zu. An diesem Hund ließ sich zeigen, daß bei ihm der Cholesterinanstieg im Serum nach Fettfütterung ausblieb, während er bei den Kontrollhunden prompt erfolgte. Die Hunde (etwa 7 kg schwer) erhielten 125 g Margarine mittels Magensonde. Zur geeigneten Zeit wurde dann Blut aus der Ohrvene entnommen, das Cholesterin in 2 ccm Serum und in den mit physiologischer Kochsalzlösung dreimal gewaschenen Blutkörperchen aus genau 5 ccm Blut bestimmt. Im folgenden finden sich die Versuchsresultate angegeben:

Normalhund »grau«		Gallenfistelhund		
Cholesterin in g aus Blutkörperchen aus 100 ccm Blut	Serumcholesterin in %	Cholesterin in g von Blutkörperchen aus 100 ccm Blut	Serum-cholesterin in g	
0,0528	0,150	0,0552	0,124	Nüchtern
0,0554	0,172			2 Stunden nach 125 g Margarine
0,0614	0,188			4 » » » »
0,0528	0,218	0,057	0,144	7 » » » »
0,0616	0,194			10 » » » »
0,0554	0,144	0,0536	0,130	24 » » » »

Normalhund »schwarz« Serumcholesterin in %	Gallenfistelhund Serumcholesterin in %	
0,156	0,162	Nüchtern
0,200	0,162	7 Stunden nach 125 g Margarine
0,150	0,156	24 » » » »

Diese Zahlen sind im folgenden kurvenmäßig dargestellt:



Kurve 1.

Aus den Kurven geht hervor, daß bei dem einen Versuch mit dem Gallenfistelhund die Cholesterinerhebung im Serum gleich Null ist, im zweiten Versuch beträgt sie 20 mg. Es muß dazu gesagt werden, daß zunächst die Margarine wohl nicht ganz cholesterinfrei ist, zweitens ein so geringes Mehr innerhalb der Fehlgrenzen der Methodik liegt. Das zeigt auch der sehr geringe Abfall der Cholesterinmenge nach 24 Stunden. Ein sehr deutlicher Unterschied besteht hier jedenfalls gegenüber den normalen Verdauungslipämien.

Voraussetzung für die Beweiskraft dieser Versuche muß natürlich sein, daß die Fettresorption beim Gallenfistelhund nicht stark beeinträchtigt gewesen ist, und der Einwand liegt nahe, das Ausbleiben der Erhebung des Cholesterinspiegels auf eine mangelhafte Fettresorption zurückzuführen. Diese Erwägung hatte mich auch anfangs von der Inangriffnahme dieser Versuche abgehalten. In der Tat ist ja bei Hunden mit vollständigem Gallengangsverschluß eine starke Behinderung der Fettresorption festgestellt worden, in anderen Fällen war sie dagegen gut erhalten. Auch beim Säugling mit komplettem angeborenen Choledochusverschluß kann die Fettresorption noch gut vor sich gehen, so lange die schädigende Wirkung der Blutüberschwemmung mit Galle noch nicht eingetreten ist[1]). In meinem Falle erledigt sich der Einwand damit, daß das Serum des Gallenfistelhundes auf dem anzunehmenden Höhepunkt der Verdauungslipämie

1) Ylppö, Zeitschr. f. Kinderheilk. B. IX, 1913.

die gleiche lipämische Trübung mit geringem Aufrahmen des Fettes zeigte, wie das Serum der gleichaltrigen Kontrollhunde in derselben Verdauungsphase. Hierdurch ist bewiesen, daß eine merkliche Störung der Fettresorption nicht vorgelegen haben kann. Es sei noch darauf hingewiesen, daß die Blutkörperchencholesterinwerte während der ganzen Verdauungslipämie niemals unter ihren Cholesterinnüchternwert heruntersinken, daß im Gegenteil ein geringes Ansteigen ihres Cholesteringehalt mit dem Ansteigen der entsprechenden Serumwerte erfolgt, wie dies aus den ersten Versuchen ebenfalls hervorging.

Zur Erklärung des während der Fettverdauung im lipämischen Serum auftretenden, nicht alimentär bedingten Cholesterins ist man also nicht genötigt, eine jedesmalige Cholesterinsynthese in Anspruch zu nehmen, ebensowenig konnte bestätigt werden, daß das Cholesterin von den Blutkörperchen an das Serum abgegeben wird; mit Wahrscheinlichkeit stammt es aus der Galle.

Belege.

I.

64 ccm Serum ergeben 0,1754 g = 0,274 % Ätherlösliches
— 0,0572 g Digitoninfällung = 0,0143 g = 0,0223 % freies Cholesterin
nach Verseifung 0,1356 g » = 0,0339 g = 0,0529 % Cholesterin aus Estern
6,74 g Trockenblutkörperchen — 0,0886 g Digitoninfällung = 0,328 % freies Cholesterin

II.

70 ccm Serum — 0,0574 g Digitoninfällung = 0,01435 g = 0,0205 % freies Cholesterin
nach Verseifung 0,1090 g » = 0,02725 g = 0,0389 % Cholesterin aus Estern
5,024 g Trockenblutkörperchen — 0,0644 g Digitoninfällung = 0,0161 g = 0,320 % freies Cholesterin

III.

31 ccm Serum — 0,1330 g — 0,429 % Ätherextrakt
Verseift 0,1880 g Digitoninfällung = 0,047 g = 0,151 % Gesamtcholesterin
5,2474 g Trockenblutkörperchen — 0,0856 g Digitoninfällung = 0,0214 g = 0,407 % Cholesterin

IV.

1. 35 ccm Serum — 0,4558 g = 1,3 % Ätherextrakt
— 0,1892 g Digitoninfällung = 0,0473 g = 0,135 % freies Cholesterin
nach Verseifung 0,4900 g » = 0,1225 g = 0,350 % Cholesterin aus Estern

2. nach 24 stündiger Bebrütung bei 37°

35 ccm Serum — 0,4688 g = 1,33% Ätherextrakt
— 0,1769 g Digitoninfällung = 0,0442 g = 0,127% freies Cholesterin
nach Verseifung 0,4848 g » = 0,1212 g = 0,347% Cholesterin aus Estern

7,171 g Trockenblutkörperchen — 0,1152 g Digitoninfällung = 0,0288 g = 0,401% freies Cholesterin

V.

42 ccm Serum — 0,1369 g = 0,326% Ätherextrakt
— 0,0887 g Digitoninfällung = 0,02217 g = 0,052% freies Cholesterin
nach Verseifung 0,0924 g » = 0,0231 g = 0,055% Cholesterin aus Estern

8,0972 g Trockenblutkörperchen — 0,1170 g Digitoninfällung = 0,361% freies Cholesterin
5,0 g » — 0,0718 g » = 0,359% freies Cholesterin

VI.

20 ccm Serum — 0,1432 g Digitoninfällung = 0,0358 g = 0,179% Gesamtcholesterin
7,2762 g Trockenblutkörperchen — 0,1174 g Digitoninfällung = 0,405% freies Cholesterin

VII.

50 ccm Serum — 0,4842 g = 0,9684% Ätherextrakt
— 0,2136 g Digitoninfällung = 0,0534 g = 0,1068% freies Cholesterin
nach Verseifung 0,1470 g » = 0,0368 g = 0,0736% Cholesterin aus Estern

7,30 g Trockenblutkörperchen — 0,1142 g Digitoninfällung = 0,391% freies Cholesterin

---

XXVI.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Marburg.
(Direktor: Professor Dr. Matthes.)

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Deuteroalbumose auf gesunde und tuberkulöse Meerschweinchen.

Zugleich ein Beitrag zur Frage der Spezifität der Tuberkulinreaktion.

Von

Professor Dr. **L. Kirchheim** und Dr. **K. Tuczek.**

Die Lehre Kochs von der Spezifität der Tuberkulinreaktion, welche heute wohl allgemein angenommen worden ist, hat anfänglich manchen Widerspruch erfahren. Es ließ sich nämlich in einer Reihe von Untersuchungen zeigen, daß die Erscheinungen der Tuberkulinreaktion in allen ihren Einzelheiten an tuberkulösen Tieren und Menschen mit unspezifischen Substanzen hervorgebracht werden können.

Ein Teil dieser Versuche wurde mit Bakterienproteinen angestellt, welche nach Art des Tuberkulins durch Kochen von Kulturen und Entfernung der Bakterien durch Filtration gewonnen wurden. So benutzte Römer (1) Extrakte von Pyocyaneus und Pneumobazillus Friedländer. Injizierte er Extraktmengen, welche nach Maßstab ihres Trockengehaltes der letalen Tuberkulindosis entsprachen, so gingen tuberkulöse Meerschweinchen unter den klinischen und autoptischen Erscheinungen der Tuberkulinreaktion zugrunde, während gesunde Tiere nur fieberten. Im wesentlichen dieselben Erfahrungen machten Klemperer (2) und Buchner (3), die ebenfalls mit Pyocyaneus- und Pneumokokkenprotein arbeiteten. Die Versuchstiere Buchners waren Meerschweinchen, Klemperer benutzte Kaninchen und beobachtete nebenbei, daß bei seinen Versuchstieren infolge wiederholter Injektion sich eine Toleranz gegen das Protein, nicht aber

eine Immunität gegen die als Ausgangsmaterial dienenden Bakterien einstellte. Danach wäre also die Tuberkulinreaktion mit unspezifischen Bakterienproteinen zu erzielen.

Noch andere Gesichtspunkte waren für die Untersuchungen von Matthes (4) maßgebend. Er knüpfte an die Befunde von Kühne an, welcher im Tuberkulin Eiweißspaltprodukte vom Charakter der Albumosen und Peptone gefunden hatte. Auch in den unspezifischen Bakterienproteinen konnte man ähnliche Substanzen voraussetzen. Es war deshalb die Frage berechtigt, ob von diesen Stoffen die scheinbar spezifische Wirkung abhängig ist. War der Gedankengang richtig, so mußte die Tuberkulinreaktion auch mit Produkten der Pepsinverdauung zu erzielen sein. Da es möglich ist, bei der Pepsinsalzsäureverdauung bakterielle Tätigkeit mit Sicherheit zu verhindern, so konnten für die Deutung der Ergebnisse auch Verwandtschaftsreaktionen ausgeschlossen werden, an welche man bei Benutzung von Bakterienextrakten denken könnte. Matthes benutzte deshalb zuerst Deuteroalbumose und ein Pepton, welche aus dem Peptonum sicc. e carne (Königsches Pepton) hergestellt worden waren. Später ergänzte und erweiterte er in Untersuchungen, welche mit Krehl zusammen ausgeführt wurden, seine Erfahrungen durch Verwendung von Deuteroalbumosen aus Eieralbumin, frischem Muskelfleisch und Kasein (5). Es sollte hierbei der Einwand entkräftet werden, daß vielleicht bei der Herstellung des Handelspräparates tuberkulöses Ausgangsmaterial benutzt worden war und deshalb eine Tuberkulinreaktion zustande kam. Endlich wurden auch aus frischem Fibrin Deuteroalbumosen durch Wirkung gespannten Dampfes und Salzsäure gewonnen, um über die Bedeutung der Fermentbeimischung und Fermentwirkung ein Urteil zu gewinnen. Ausgangsmaterial und Herstellungsweise zeigten sich hierbei als nicht ausschlaggebend. Es gelang, durch subkutane Injektion der genannten Deuteroalbumosen an tuberkulösen Meerschweinchen einen klinischen und autoptischen Symptomenkomplex zu erzielen, welcher mit der Tuberkulinreaktion in allen Einzelheiten übereinstimmte. Dasselbe gilt, wie Versuche an Lupösen zeigten, für den tuberkulösen Menschen, dagegen verhalten sich tuberkulöse Kaninchen refraktär. Vor allem konnte Matthes feststellen, daß die für die Tuberkulinreaktion charakteristische Steigerung der Empfindlichkeit des tuberkulösen Organismus auch für das tuberkulöse Meerschweinchen gegenüber der Albumose zutrifft, und daß man eine der Tuberkulingewöhnung entsprechende Resistenzsteigerung nach wiederholter Albumosengabe gegen die Albumose erhält. Es sterben also tuberkulöse Meerschweinchen auf Mengen von Deuteroalbumose, welche bei gesunden nur Fieber erregen. Kleinere Dosen steigern die Temperatur tuberkulöser Meerschweinchen, während sie bei gesunden indifferent sind. Mit nicht letalen Mengen von Albumosen vorbehandelte tuberkulöse Tiere bleiben auf sonst letale Gaben am Leben. Ein erheblicher Unterschied besteht allerdings insofern zwischen Tuberkulin- und Albumosenreaktion, als die Mengen von Albumose, welche zur Erzeugung eines positiven Ergebnisses nötig sind, recht große sind. Diesen quantitativen Unterschied sah Matthes bei Verwendung des sehr viel giftigeren echten Peptons im Sinne Kühnes verschwinden. Es wirkte in noch viel geringeren Mengen als das Tuberkulin. Matthes faßt seine Ergebnisse (l. c. 4. S. 62) dahin zusammen,

daß »es wohl nicht im mindesten zweifelhaft sein kann, daß man durch Injektion von Deuteroalbumosen sowohl am Menschen wie am Tier sämtliche Reaktionen des Tuberkulins hervorrufen kann, und daß die Tuberkulinwirkung eben wenigstens zum Teil eine Wirkung von Albumosen ist . . .« »Das Pepton ist noch giftiger, als das Tuberkulin, und der Gehalt an echtem Pepton bedingt die größere Giftigkeit des Tuberkulins, das eben ein Gemisch von vorwiegend Deuteroalbumosen mit etwas Pepton ist.«

Gegenüber diesen Autoren verteidigt Zupnik (6) die Spezifität der Tuberkulinwirkung mit folgenden Gründen: Die Befunde von Buchner, Klemperer und Römer sind an sich zutreffend, es fehlt aber bei der Wirkung der Bakterienproteine ein wesentliches Charakteristikum der spezifischen Tuberkulinreaktion, nämlich die Herabsetzung der Resistenz des tuberkulösen Organismus, verglichen mit der des gesunden. Das Tuberkulin besitzt eine elektive Wirkung auf den Tuberkulösen, die den Bakterienextrakten fehlt. Eine Nachprüfung der Versuchsresultate von Matthes mit einer von Grübler bezogenen Deuteroalbumose verlief überhaupt ohne Ergebnis. Die Deuteroalbumose erwies sich am Meerschweinchen in der von Matthes gewählten Dosierung als indifferent. Bei lupösen Menschen erhielt Zupnik wohl eine Lokalreaktion, doch erzeugten die Albumosengaben, die hierzu nötig waren, schon beim Gesunden Fieber. Eine Steigerung der Empfindlichkeit lag also offenbar nicht vor. Zupnik weist ferner auf Unterschiede der Fieberkurve bei Tuberkulin- und Albumosenreaktion hin und hebt endlich hervor, daß nach Matthes' eigenen Ergebnissen schon insofern eine Gleichstellung der Tuberkulin- und Albumosenwirkung nicht möglich ist, als tuberkulöse Kaninchen die Deuteroalbumosenreaktion im Gegensatz zum tuberkulösen Meerschweinchen und Menschen nicht zeigen. Bei der Tuberkulinreaktion besteht diese Differenz nicht.

Löwenstein (7) betont, daß die typische Pirquetsche Kutanreaktion des Tuberkulösen bei Verwendung von Albumosen nicht zu erzielen ist.

Endlich gelang es Löwenstein und Pick (8) durch Herstellung eines albumosen- und peptonfreien Tuberkulins von typischer Wirkung, den direkten Nachweis zu liefern, daß es nicht ohne weiteres angängig ist, im Sinne von Matthes den Effekt des Tuberkulins auf seinen Gehalt an Albumosen und Peptonen zu beziehen.

Aus dieser kurzen literarischen Übersicht dürfte schon hervorgehen, daß das Problem der Spezifität der Tuberkulinwirkung noch in wesentlichen Punkten der Aufklärung bedarf. Bei der gewiß so prinzipiellen Frage, ob die Steigerung der Empfindlichkeit des tuberkulösen Organismus für Bakterienproteine und Deuteroalbumose ebenso gilt, wie für das Tuberkulin, stehen sich die Angaben von Matthes und Römer einerseits und Zupnik andererseits gegenüber. Unbedingt wird man Zupnik insofern recht geben müssen, als eine genaue zahlenmäßige Bestimmung durch Vergleich der Empfindlichkeit des gesunden und kranken Tieres noch aussteht. Daß tuberkulöse Kaninchen auf Albumose nicht mit einer Tuberkulinreaktion antworten, spricht allerdings gegen eine Identität der Tuberkulin- und

der Albumosen- und Peptonwirkung, würde aber keineswegs der Annahme einer unspezifischen Reaktion im Wege stehen.

Besonders schwierig ist die Bewertung der Nachprüfung mit Deuteroalbumose. Folgendes Zitat aus einer Arbeit von Krehl und Matthes (9) dürfte dies am besten beweisen. »Es stellte sich bei sehr zahlreichen Versuchen heraus, daß die Erzeugung von fieberhafter Temperatursteigerung bei gesunden Menschen und Tieren durch die Vergiftung mit den von uns dargestellten Deuteroalbumosen nicht immer sicher gelingt.

Wir glauben, individuelle Verschiedenheiten, die gerade für die Höhe des Fiebers eine sehr beträchtliche Rolle spielen, Verschiedenheiten, wie sie durch Alter, Kräftezustand, Kost gegeben sind, und auf welche wir später noch ausführlich zurückkommen werden, für diese Ungleichartigkeit der Wirkung ausschließen zu können. Denn bei denselben gesunden Menschen und Tieren erzeugte das eine Präparat Fieber, das andere, aus dem gleichen Ausgangsmaterial auf minutiös die gleiche Weise isolierte Präparat in derselben Dosierung dagegen nicht.

Es ist nicht zweifelhaft, daß die fiebererzeugende Wirkung der Deuteroalbumosen vom Ausgangsmaterial unabhängig ist, wenigstens für die aus Substanzen nicht bakterieller Herkunft isolierten Albumosen. Wir haben aus derselben Büchse Handelspepton einmal sehr fiebereregende, das andere Mal nicht wirkende Präparate erhalten, und keine Modifikation der Darstellungsweise hat uns erkennen lassen, worauf diese Verschiedenheit begründet sein könnte.«

Aus dem Gesagten dürfte hervorgehen, daß die Nachprüfungen, welche Zupnik und Löwenstein mit Deuteroalbumosen unternahmen, wenig gegen die positiven Befunde von Matthes aussagen können. Noch in neuester Zeit haben auch Heyde und Vogt (10) behauptet, daß Deuteroalbumose ungiftig wäre, allerdings beziehen sich ihre Feststellungen nur auf gesunde Meerschweinchen, bei denen sie die von Matthes und Krehl beobachtete fieberhafte Reaktion nach subkutaner Einspritzung vermißten. Auch diese Untersuchungen können nicht entscheidend sein, um so weniger, als es Heyde und Vogt versäumt haben, die von Matthes gewählte Dosierung innezuhalten. Sie haben, worauf Matthes schon in der Diskussionsbemerkung auf dem Kongreß für innere Medizin 1913 hingewiesen hat, viel zu kleine Mengen gegeben. Endlich spricht die Feststellung von Löwenstein und Pick, daß albumosen- und peptonfreies Tuberkulin von typischer Wirksamkeit zu erhalten ist, gewiß gegen die Deutung, welche Matthes seinen Versuchsresultaten gab, entscheidet

dagegen nichts über die eigentlich hierbei prinzipielle Frage der Spezifität der Tuberkulinreaktion, da die positiven Ergebnisse von Matthes unerklärt bleiben.

Diese Überlegungen waren für uns maßgebend, als wir auf Veranlassung von Herrn Geheimrat Matthes uns entschlossen, die Frage nach der Spezifität der Tuberkulinwirkung nochmals experimentell in Angriff zu nehmen. Die Untersuchungen erstreckten sich auf einen Vergleich der qualitativen und quantitativen Albumosenwirkung beim gesunden und tuberkulösen Tier. Entsprechend der Zweiteilung der Experimente sollen die Resultate in zwei selbständigen Abschnitten gegeben werden. Im ersten soll das Verhalten des normalen, im zweiten das des tuberkulösen Meerschweinchens geschildert werden.

Schwierigkeiten bereitete uns die Wahl des Präparates. Da unsere Untersuchungen eine Nachprüfung und wenn möglich eine Ergänzung der Befunde von Matthes bezweckten, so war es eigentlich nötig, Präparate desselben Ausgangsmaterials und derselben Herstellungsweise zu verwenden, wie er. Herr Geheimrat Matthes hat sich selber der Mühe unterzogen, aus Königs Pepton Deuteroalbumose nach der von ihm früher verwendeten Methode zu gewinnen. Indessen wurde eine schmierige, zähe Substanz erhalten, welche sich auch im Exsikkator schlecht trocknen ließ und sich wesentlich von den früheren Präparaten unterschied, die gut zu trocknen und zu pulvern waren. Es ist deshalb wohl die Annahme berechtigt, daß in der Herstellungsweise des Königschen Peptons im Laufe der Jahre Änderungen vorgenommen sind. Wir mußten also davon absehen, dasselbe Material zu benutzen wie Matthes, und wählten eine Deuteroalbumose, die aus Wittepepton nach dem Verfahren von Folin hergestellt war. Herr Professor Kutscher hatte die Liebenswürdigkeit, uns das Präparat in der für die Untersuchung erforderlichen größeren Menge zur Verfügung zu stellen. Wir sind ihm dafür zu besonderem Dank verpflichtet. Die Verwendung dieses Präparates hatte für uns deshalb ein besonderes Interesse, weil zu der Zeit, als Matthes seine Untersuchungen machte, noch die alten, von Kühne und Neumeister angegebenen Trennungsreaktionen durch verschiedene Aussalzungsverfahren gültig waren. Diese Methoden werden bekanntlich heute als ungeeignet zur Gewinnung einigermaßen gut charakterisierter Substanzen angesehen. Es mußte uns daran liegen, zu prüfen, ob eine nach einem neueren anerkannten Verfahren hergestellte Deuteroalbumose sich ebenso verhielt, wie die von Matthes benutzten Präparate. Die Wahl dieser Albumose war auch deshalb

eine günstige, weil es dieselbe war, mit der Heyde und Vogt ihre Untersuchungen unternommen hatten. In dieser Hinsicht ist also unsere Nachprüfung einwandfrei. Wir glauben, daß die Resultate unserer Untersuchungen trotz der Differenz des verwendeten Materials geeignet sind, auch die Ansicht von Matthes zu diskutieren, da wir, so weit wir die Nachprüfung durchführten, die Befunde von Matthes in allen prinzipiellen Punkten bestätigen konnten.

Endlich wäre noch eine Schwierigkeit zu erörtern, welcher Krehl und Matthes (11) bei ihren Versuchen über die Fieberreaktion nach Albumoseninjektion begegneten, nämlich die verschiedene Wirkung desselben Präparates auf verschiedene Tiere. Es ließ sich als ein wesentliches Moment der Fütterungszustand herausfinden. Die Autoren stellten fest, daß gefütterte Tiere fieberten, wenn Hungertiere nicht reagierten. Sie erblickten in dem Ausbleiben des Fiebers allerdings nicht eine Giftresistenz, sondern eine mangelnde Reaktionsfähigkeit des hungernden Organismus. Die Resistenz ist sogar herabgesetzt, da schwächere Hungertiere da mit Kollaps reagieren, wo gleichgroße gefütterte Tiere fiebern.

Unterschiede im Fütterungszustand kamen bei unseren Meerschweinchen nicht vor. Sie wurden in einem Stall gehalten und gleichmäßig und reichlich gefüttert. Als wir trotzdem bei subkutaner Albumoseninjektion recht erhebliche individuelle Differenzen der Reaktion feststellten (vgl. Tabellen), legten wir uns die Frage vor, ob nicht Resorptionsverhältnisse eine Rolle spielen. Daß konzentrierte Lösungen von Albumose schlecht von der Unterhaut her aufgenommen werden, ist ja bekannt. Die injizierte Flüssigkeit kann, wie Neumeister festgestellt hat, vollständig bindegewebig abgekapselt werden und »Albumosome« bilden. Wir konnten ganz ähnliche Beobachtungen machen. Noch Tage nach der subkutanen Injektion fanden wir im Unterhautgewebe, in Ödem eingebettet, bröcklige, gelbliche Massen, die injizierte Albumose. Sie lag nicht immer an der Injektionsstelle selber, sondern war z. B. bei Einspritzung in die Rückenhaut der Schwere entsprechend gewandert und hatte sich unter der Bauchhaut gesammelt. Ohne diskutieren zu wollen, wie viele von den beobachteten individuellen Reaktionsunterschieden diesen Resorptionsstörungen zuzuschreiben sind, können wir wohl behaupten, daß eine genaue quantitative Untersuchung bei subkutaner Einführung der Albumose nicht durchzuführen ist. Da wir auch bei intraperitonealer Injektion noch nach Stunden Reste der Albumosenlösung vorfanden, haben wir uns entschlossen, durchweg die intravenöse nach der bekannten, von Friedberger für Anaphylaxieversuche angegebenen

Technik anzuwenden. Allerdings mußten wir dann zur Kontrolle auch eine größere Zahl intravenöser Tuberkulinreaktionen vornehmen. Es stellte sich hierbei heraus, daß wesentliche Differenzen zwischen der subkutanen und intravenösen Tuberkulininjektion nicht vorhanden sind. Die dünnen Lösungen werden offenbar gut resorbiert.

Die Giftwirkung der Deuteroalbumose ist eine relativ schwache. Man muß deshalb, um nicht große Mengen Flüssigkeit einzuführen, konzentrierte Lösungen verwenden. Wir haben durchweg 10%ige Lösungen in Ringerscher Flüssigkeit gebraucht, das Wasser hierzu wurde stets frisch destilliert, die Sterilität durch Kochen gesichert.

Die Versuchsresultate sollen in Tabellen gegeben werden, denen eine Erklärung angeschlossen wird.

I. Die Wirkung der Deuteroalbumose auf gesunde Tiere.

Tabelle 1.

10%ige Deuteroalbumoselösung beim gesunden Tier.
Subkutan.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Krankheitserscheinungen	Verhalten der Temperatur			
				Anfangstemperatur °	Tiefste Temperatur °	Höchste Temperatur °	Rückkehr zur Norm
1	315	9,0	fehlen	38,1	36,8 n. 1h 50′	39,0 n. 4h	n. 6h
2	310	7,0	dasselbe	39,4	—	40,3 n. 1h 25′	n. 10h
3	250	5,0	dasselbe	38,9	38,6 n. 1h	39,9 n. 2h	n. 6h
4	295	5,0	dasselbe	39,3	36,2 n. 6h	—	n. 9h
5	380	5,0	dasselbe	39,6	39,1 n. 35′	40,1 n. 1h 35′	n. 2 1/2h
6	370	5,0	dasselbe	39,4	38,3 n. 40′	40,3 n. 3h 40′	n. 5h
7	350	5,0	dasselbe	39,2	—	40,3 n. 3h 15′	n. 6h
8	445	2,0	dasselbe	38,9	—	41,0 n. 1 1/2h	n. 6h
9	365	1,5	dasselbe	38,4	37,3 n. 1 1/2h	39,7 n. 35′	n. 3h
10	365	1,0	dasselbe	38,3	—	40,4 n. 3 1/2h	n. 6h

Aus der Tabelle geht hervor, daß, wie schon Matthes beschrieben hat, bei subkutanen kleineren Dosen von Deuteroalbumose Fieber eintritt. Bei größeren erfolgt eine Temperatursenkung, die nach einigen Stunden wieder der Norm Platz macht. Wir haben darauf verzichtet, einen tödlichen Kollaps zu erzielen, offenbar wären dazu ganz enorme Gaben nötig. Die Tabelle dürfte ferner zeigen, daß ein proportionales Ansteigen der Wirkung mit der Injektionsdosis nicht ersichtlich ist.

Tabelle 2.

10 %ige Deuteroalbumoselösung beim gesunden Tier. Intraperitoneal.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Krankheitserscheinungen	Verhalten der Temperatur				Bemerkungen
				Anfangstemperatur°	Tiefste Temperatur°	Höchste Temperatur°	Rückkehr zur Norm	
1	335	8,0	Zunehmende Mattigkeit	39,5	31,6 n. 3h 40′	—	—	n. 5h †
2	380	7,0	n. 5h Bauchdeckenspannung	38,5	36,7 n. 6h 35′	—	n. 9h	Beginn des Temperaturabfalls nach 4h 15′, bleibt leben
3	270	6,0	Zunehmende Mattigkeit	38,7	34,9 n. 8h	—	—	n. 23h † gefunden
4	525	5,0	fehlen	38,5	35,2 n. 7h	—	—	Bleibt leben
5	350	5,0	dasselbe	39,1	38,0 n. 2h 20′	—	n. 5h	dasselbe
6	335	2,5	dasselbe	39,6	38,9 n. 1h 25′	—	n. 4h	dasselbe
7	455	2,0	dasselbe	38,4	—	39,7 n. 4h 15′	n. 11h	dasselbe
8	420	1,5	dasselbe	38,3	37,4 n. 1h 45′	—	n. 5h	dasselbe
9	420	1,0	dasselbe	38,6	37,5 n. 45′	40,4 n. 2h 45′	n. 8h	dasselbe

Prinzipielle Unterschiede bei subkutaner und intraperitonealer Injektion bestehen nur insofern, als bei der letzteren Applikationsweise kleinere Gaben zu einem tödlichen Kollaps genügen. Die Wirkung entspricht ebensowenig regelmäßig der verwendeten Albumosenmenge, wie bei der subkutanen Injektion. Immerhin kann man im großen und ganzen sagen, daß bei kleineren Dosen Fieber

eintritt, bei größeren Kollaps mit Exitus oder mit langsamer Rückkehr zur Norm. Von dem autoptischen Befund sei nur so viel erwähnt, daß er sich mit der von Matthes gelieferten Schilderung deckt. Bemerkenswert ist die Hyperämie des Dünndarms, der eine starke wässrige Füllung zeigt, außerdem fanden wir Hyperämien und Blutungen in der Magenschleimhaut.

Gegenüber der geringen Zahl von subkutanen und intraperitonealen Injektionen haben wir, wie aus der folgenden Tabelle hervorgeht, intravenöse Injektionen in größerer Menge ausgeführt, weil uns nicht nur daran lag, die Deuteroalbumose auf diesem Wege qualitativ zu untersuchen, sondern weil wir zum Vergleich des gesunden und kranken Tieres die quantitativen Verhältnisse berücksichtigen mußten. Aus diesem Grunde können wir uns auch nicht auf die Wiedergabe einzelner typischer Beispiele beschränken, sondern führen die Versuchsserien lückenlos auf.

Zur Erläuterung der kurzen Angaben von Tabelle 3 diene folgendes: Die Meerschweinchen bekommen bei genügend starken Gaben meist unmittelbar nach der Injektion, jedenfalls innerhalb 2 Minuten, ein akutes Vergiftungsbild, welches ganz dem bekannten Peptonshock entspricht. Sie werden unruhig, schreien, bekommen tonische und klonische Krämpfe, starke Dyspnoe mit Stridor und gehen meist sehr rasch zugrunde. Nur ausnahmsweise, und zwar nach leichteren Erscheinungen, tritt Erholung ein. Es folgt dann auf das Stadium der akuten Vergiftung mit Krämpfen eine Zeit des Stupors, der Parese und der Temperatursenkung. Bemerkenswert ist, daß die immerhin schweren Erscheinungen sich in relativ kurzer Zeit wieder vollständig ausgleichen. Bei Fehlen des anfänglichen Shocks erfolgt entweder ein sofortiger Temperaturanstieg oder ein Kollaps mit Nachfieber. Endlich kann der anfängliche Kollaps direkt in normale Temperatur übergehen. Der autoptische Befund stimmt mit dem bei der Wittepeptonvergiftung vollständig überein. Als Charakteristikum ist die regelmäßig vorhandene starke Lungenblähung anzusehen, zu der sich in wechselndem Ausmaß Hämorrhagien und Lungenödem hinzugesellen können. Das Blut zeigt eine Leukopenie, bedingt durch eine sehr starke Verminderung der polynukleären Leukocyten. Die Gerinnungsfähigkeit ist, wie auch bei der akuten Wittepeptonvergiftung, bei den angewendeten Gaben nicht aufgehoben. Im Gegensatz zur chronischen Albumosenvergiftung fehlen Blutungen in der Magenschleimhaut regelmäßig. Hyperämie des Dünndarms besteht nur ausnahmsweise und angedeutet, konstant dagegen ist eine starke venöse Hyperämie im Mesenterium.

Tabelle 3.
10%ige Deuteroalbumoselösung beim gesunden Tier.
Intravenös.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Krankheits-erschei-nungen	Verhalten der Temperatur				Bemerkungen
				Anfangs-temperatur°	Tiefste Temperatur°	Höchste Temperatur°	Rückkehr zur Norm	
1	380	5,0	Typischer Shock	37,8	—	—	—	n. 3′ †
2	380	3,0	dasselbe	38,3	—	—	—	n. 3′ †
3	440	2,5	dasselbe	38,3	—	—	—	n. 1′ †
4	385	2,0	dasselbe	38,3	—	—	—	n. 3′ †
5	325	2,0	dasselbe	38,4	—	—	—	n. 2′ †
6	375	2,0	Schwer. Kollaps Dyspnoe Stridor	38,3	31,4 n. 35′	40,1 n. 7½ h	—	bleibt leben
7	385	2,0	Geringe Unruhe	38,0	35,5 n. 10′	39,2 n. 2½ h	n. 3½ h	dasselbe
8	415	1,8	Typischer Shock	38,3	—	—	—	n. 2′ †
9	415	1,8	dasselbe	38,6	—	—	—	n. 1′ †
10	330	1,8	Unruhe	38,3	35,6 n. 40′	40,9 n. 3 h 20′	n. 11½ h	bleibt leben
11	350	1,7	Typischer Shock	38,9	—	—	—	n. 2′ †
12	425	1,6	dasselbe	39,1	—	—	—	n. 5′ †
13	360	1,5	Geringe Unruhe	38,6	36,4 n. 50′	40,1 n. 3 h 50′	n. 5 h	bleibt leben
14	400	1,5	Starke Unruhe. Dyspnoe. Stridor	38,0	32,1 n. 50′	39,5 n. 5 h	—	dasselbe
15	285	1,5	Unruhe	39,6	35,5 n. 1 h 25′	40,0 n. 6½ h	n. 7 h 45′	dasselbe
16	420	1,2	Schwerster Kollaps; scheinbare Erholung	39,0	—	—	—	n. 10′ †
17	390	1,2	Keine Erscheinungen	39,2	37,1 n. 45′	40,0 n. 4 h	n. 7 h	bleibt leben
18	390	1,2	Geringe Unruhe	38,2	36,8 n. 15′	40,2 n. 3½ h	n. 6 h	dasselbe
19	430	1,0	Stark. Shock. Krämpfe. Dyspnoe	38,5	33,0 n. 1 h 10′	40,7 n. 5½ h	n. 7 h 15′	dasselbe

Fortsetzung von Tabelle 3.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Krankheits-erschei-nungen	Verhalten der Temperatur				Be-merkungen
				Anfangs-temperatur°	Tiefste Temperatur°	Höchste Temperatur°	Rückkehr zur Norm	
20	420	1,0	Geringe Unruhe	39,0	36,7 n. 1h	39,9 n. 4h 10′	n. 6h	bleibt leben
21	430	1,0	Keine Erscheinungen	38,5	36,4 n. 30′	40,4 n. 4h 15′	n. 7½h	dasselbe
22	370	1,0	dasselbe	38,8	37,6 n. 5′	40,0 n. 3h 5′	n. 6h	dasselbe
23	405	0,8	Kein Shock, während des Temperaturabfalls Stupor, Schwäche	38,9	35,5 n. 30′	40,5 n. 5h	n. 7h	dasselbe
24	390	0,6	Keine Erscheinungen	39,5	Keine Schwankung			dasselbe

Auch bei der intravenösen Injektion bestehen, wie die Tabelle lehrt, noch recht erhebliche individuelle Resistenzunterschiede.

So übersteht ein Meerschweinchen von 385 g die Injektion von 2 ccm mit mäßigem Kollaps (Tier 7), während ein 420 g schweres Tier nach 1,2 ccm ausgesprochen initiale Erscheinungen bekommt und nach 10 Minuten stirbt (Tier 16). Immerhin kann man sagen, daß 1,0 ccm und weniger regelmäßig vertragen werden.

Die akuten Krankheitserscheinungen erlauben es, die Fälle nach ihrem Verlauf im wesentlichen in zwei Kategorien zu teilen. Tiere, die keine primären Erscheinungen bekommen, bleiben regelmäßig am Leben. Bei akutem Shock dagegen tritt fast immer der Tod ein. Ausnahmen von dieser Regel sind selten (vgl. Tier 6). Jedenfalls ist der Exitus an einen vorhergehenden Shock gebunden. Eine chronisch verlaufende, etwa erst nach Stunden beginnende und tödlich endende Vergiftung kommt bei intravenöser Albumoseninjektion nicht vor.

Nach der bereits gefundenen Übereinstimmung der Wittepepton- und Albumosenvergiftung war zu erwarten, daß sich nach wiederholter Albumoseninjektion jene unspezifische Resistenzsteigerung nachweisen lassen würde, die unter der Bezeichnung der Peptonimmunität bekannt ist. Sie ist unbedeutend und nicht konstant. Folgende Tabellen mögen zeigen, daß dies in der Tat der Fall ist.

Tabelle 4.

Resistenzerhöhung gegen Albumose nach Albumoseninjektion.
10 % ige Deuteroalbumoselösung.

Mecrschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Krankheits-erschei-nungen	Verhalten der Temperatur: Anfangs-temperatur°	Tiefste Temperatur°	Höchste Temperatur°	Rückkehr zur Norm	Be-merkungen
				Vorbehandlung.				
1	525	5,0 i. p.	fehlen	38,5	35,2 n. 7^h	—	—	
2	445	2,0 subk.	dasselbe	38,9	—	41,0 n. $1\frac{1}{2}^h$	n. 6^h	
3	405	0,8 i. v.	dasselbe	38,9	35,5 n. 30′	40,5 n. 5^h	n. 7^h	
4	360	1,5 subk.	dasselbe	38,4	37,3 n. $1\frac{1}{2}^h$	39,7 n. 25′	n. 3^h	
5	365	1,0 subk.	dasselbe	38,3	38,1 n. 1^h	40,4 n. $3\frac{1}{2}^h$	n. 6	
6	315	9,0 subk.	dasselbe	38,1	36,8 n. 1^h50′	39,0 n. 4^h	n. 6^h	
7	390	0,6 i. v.	dasselbe	39,5	Keine Schwankung			
8	420	1,0 i. v.	dasselbe	39,0	36,7 n. 1^h	39,9 n. 4^h10′	n. 6^h	
9	355	1,2 i. v.	dasselbe	38,2	36,8 n. 15′	40,2 n. $3\frac{1}{2}^h$	n. 6^h	
10	390	1,2 i. v.	dasselbe	39,2	37,1 n. 45′	40,0 n. 4^h	n. 7^h	
11	430	1,0 i. v.	dasselbe	38,5	36,4 n. 30′	40,4 n. 4^h15′	n. $7\frac{1}{2}^h$	
12	310	7,0 subk.	dasselbe	39,4	—	40,3 n. 1^h25′	n. 10^h	
				Reinjektion nach 4 bzw. 5 Tagen.				
1	445	2,5 i. v.	Schwerer Shock	38,0	—	—	—	n. 3′ †
2	380	2,3 i. v.	Unruhe, Dyspnoe	39,9	37,7 n. 15′	40,5 n. 3^h	n. 10^h	bleibt leben
3	405	2,2 i. v.	Schwerer Shock	38,4	—	—	—	n. 5′ †
4	345	2,0 i. v.	Angedeutete Krämpfe	38,9	36,8 n. 40′	40,7 n. $2\frac{1}{2}^h$	n. 8^h15′	bleibt leben
5	380	2,0 i. v.	fehlen	38,7	35,9 n. 30′	40,4 n. 4^h45′	—	dasselbe

Fortsetzung von Tabelle 4.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Krankheits-erschei-nungen	Verhalten der Temperatur: Anfangs-temperatur°	Tiefste Temperatur°	Höchste Temperatur°	Rückkehr zur Norm	Be-merkungen
6	265	2,0 i. v.	fehlen	39,5	37,1 n. 35′	40,6 n. 3h45′	n. 4h45′	bleibt leben
7	370	2,0 i. v.	dasselbe	38,7	37,5 n. 20′	40,1 n. 4h	n. 5h	dasselbe
8	435	2,0 i. v.	dasselbe	39,0	35,2 n. 20′	—	n. 3h	dasselbe
9	355	2,0 i. v.	dasselbe	40,5	38,4 n. 1h	40,7 n. 3h40′	n. 4h40′	dasselbe
10	415	2,0 i. v.	Unruhe, Dyspnoe	40,2	38,7 n. 5′	40,7 n. 3h	n. 4 1/2h	dasselbe
11	405	2,0 i. v.	Schwerer Shock	—	—	—	—	n. 2′ †
12	300	2,0 i. v.	dasselbe	39,2	—	—	—	n. 1′ †

Kontrollen mit unvorbehandelten Tieren siehe Tabelle 3.

Tabelle 5.

Resistenzerhöhung gegen Albumosen nach Wittepeptoninjektion.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Krankheits-erschei-nungen	Verhalten der Temperatur: Anfangs-temperatur°	Tiefste Temperatur°	Höchste Temperatur°	Rückkehr zur Norm	Be-merkungen
				Vorbehandlung. 10%ige Wittepeptonlösung.				
1	480	2,0 i. p.	fehlen	38,8	—	40,8 n. 2 1/2h	n. 5h	
2	505	2,0 i. p.	dasselbe	38,2	36,1 n. 3h	—	—	Langsame Erholung
3	330	2,5 i. p.	dasselbe	39,0	36,6 n. 5 1/2h	—	n. 7h45′	
4	325	2,5 i. p.	dasselbe	39,1	36,7 n. 4h	—	n. 8h45′	

Fortsetzung von Tabelle 5.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Krankheits-erschei-nungen	Verhalten der Temperatur: Anfangs-temperatur°	Tiefste Temperatur°	Höchste Temperatur°	Rückkehr zur Norm	Be-merkungen
			Reinjektion nach 4 bzw. 5 Tagen. 10%ige Deuteroalbumoselösung.					
1	455	2,5 i. v.	fehlen	38,9	37,1 n. 40′	40,5 n. $3^1/_2{}^h$	—	bleibt leben
2	510	2,5 i. v.	Typischer Shock	38,2	—	—	—	n. 1′ †
3	300	2,0 i. v.	fehlen	37,8	36,8 n. 20′	40,7 n. 4^h	—	Nach 9^h noch 40,0; bleibt leben
4	325	2,0 i. v.	Krämpfe Erholung	38,3	34,5 n. 50′	40,8 n. $3^1/_2{}^h$	—	bleibt leben

Kontrollen mit unvorbehandelten Tieren siehe Tabelle 3.

Tabelle 6.

Resistenzerhöhung gegen Wittepepton nach Albumoseinjektion.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Krankheits-erschei-nungen	Verhalten der Temperatur: Anfangs-temperatur°	Tiefste Temperatur°	Höchste Temperatur°	Rückkehr zur Norm	Be-merkungen
			Vorbehandlung. 10% Albumoselösung.					
1	385	2,0 i. v.	Geringe Unruhe	38,0	35,5 n. 10′	39,2 n. $2^1/_2{}^h$	n. $3^1/_2{}^h$	
2	350	5,0 subk.	fehlen	39,2	—	40,3 n. $3^h15'$	n. 6^h	
3	380	5,0 subk.	dasselbe	39,6	39,1 n. 35′	40,1 n. $1^1/_2{}^h$	n. $2^1/_2{}^h$	
4	350	5,0 subk.	dasselbe	39,1	38,0 n. $2^h20'$	—	n. 6^h	
5	370	1,0 i. v.	dasselbe	38,8	37,6 n. 5′	40,0 n. 3^h	n. 6^h	
6	335		Doppelte Vorbehandlung mit Deuteroalbumoselösung					
7	330		dasselbe					

Fortsetzung von Tabelle 6.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Krankheitserscheinungen	Verhalten der Temperatur: Anfangstemperatur°	Tiefste Temperatur°	Höchste Temperatur°	Rückkehr zur Norm	Bemerkungen
Reinjektion nach 4 bzw. 5 Tagen. 10%ige Wittepeptonlösung.								
1		1,5 i. v.	fehlen	40,0	35,6 n. 5′	39,3 n. 3h	—	bleibt leben
2		1,5 i. v.	Starke Krämpfe; Erholung	39,3	38,0 n. 1h	39,6 n. 2 1/2h	—	dasselbe
3		1,5 i. v.	fehlen	40,2	36,5 n. 40′	36,9 n. 2 1/2h	—	dasselbe
4		1,5 i. v.	Typischer Shock	39,1	—	—	—	n. 2′ †
5		1,0 i. v.	Leichte Krämpfe Erholung	39,8	36,2 n. 1h	—	n. 8h	bleibt leben
6		1,0 i. v.	fehlen	38,1	36,9 n. 5′	41,1 n. 2 1/2h	n. 4h 40′	dasselbe
7		1,0 i. v.	Leichte Dyspnoe	39,5	37,9 n. 5′	—	n. 1h	dasselbe
Kontrollen mit 10%iger Wittepeptonlösung an unvorbehandelten Tieren.								
8	350	1,5 i. v.	Typischer Shock	38,3	—	—	—	n. 3′ †
9	310	1,0 i. v.	dasselbe	39,1	—	—	—	n. 2′ †
10	375	1,0 i. v.	dasselbe	38,8	—	—	—	n. 2′ †
11	340	0,7 i. v.	Geringe Krämpfe	39,0	36,5 n. 25′	40,6 n. 2h 45′	n. 5h	bleibt leben

Die Tabellen lehren die Gleichwertigkeit der Resistenzsteigerung nach Wittepepton- und Albumoseninjektion, beide können sich gegenseitig vertreten. Ob der Schutz, den Matthes am tuberkulösen Tier unter denselben Versuchsbedingungen, wie wir am normalen, beobachten konnte, und den er der Tuberkulingewöhnung an die Seite stellt, dieser Resistenzsteigerung entspricht, haben wir nicht entschieden. Dafür müßten besondere quantitative Untersuchungen unternommen werden.

Kurz zusammengefaßt sind also die Resultate unserer Untersuchungen über die Wirkung der Deuteroalbumose beim gesunden Tier folgende:

1. Die Deuteroalbumosenvergiftung ähnelt bei subkutaner, intraperitonealer und intravenöser Applikation in allen wesentlichen Zügen der Wittepeptonvergiftung.

2. Die Feststellungen von Matthes und Krehl über die subkutane Wirkung von Deuteroalbumosen sind zutreffend.

Abgesehen von dieser Übereinstimmung sei aber auf folgende quantitative Unterschiede zwischen der Wittepepton- und Albumosenvergiftung hingewiesen: Während man mit einer 10%igen Wittepeptonlösung bei subkutaner und besonders bei intrakutaner Applikation sehr leicht eine hämorrhagische Gewebsnekrose der Injektionsstelle erhält, gelingt dies mit der Deuteroalbumose selbst intruktan nicht, wenigstens nicht bei Verwendung kleiner, einwandfreier Injektionsmengen (0,1—0,2 ccm). Wir haben nur, als wir die intrakutane Injektionsdosis auf 0,5 bzw. 1,0 steigerten, Nekrosen gesehen. Hierbei kommt gewiß die Gewebsläsion durch die injizierte große Flüssigkeitsmenge mit in Betracht. Immerhin zeigt der positive Ausfall dieser Versuche, daß man hier rein quantitative und nicht qualitative Unterschiede vor sich hat. Man kann dies um so mehr behaupten, als auch bei intravenöser und intraperitonealer Injektion sich uns in einer großen Zahl von Versuchen (vgl. z. B. Kontrollen Tabelle 6), das Wittepepton erheblich giftiger erwies, als die Deuteroalbumose.

Die Differenz der Resultate von Matthes, und Heyde und Vogt klärt sich sehr leicht auf, wenn man die Dosierung der Untersucher berücksichtigt. Matthes verwendete 0,3—1,0 g Deuteroalbumose subkutan, während Heyde und Vogt bis zu 0,06 g gaben. Damit blieben sie, wie unsere Tabellen zeigen, allerdings erheblich unter der toxisch wirksamen Grenzdosis.

II. Die Wirkung der Deuteroalbumose auf tuberkulöse Tiere.

Die Spezifität der Tuberkulinreaktion beruht, wie bereits betont, darauf, daß durch die Erkrankung an Tuberkulose eine Änderung der Reaktion gegenüber dem Tuberkulin sich entwickelt. Man könnte versuchen, hier eine quantitative und eine qualitative Änderung zu unterscheiden. So leicht der Nachweis der ersten ist, so schwierig erweist sich der der zweiten, weil die toxische Wirkung des im Tuberkulin enthaltenen Glyzerins die Untersuchungen in dieser Richtung stört. Es handelt sich hier zwar um bekannte Tatsachen, doch seien zur Veranschaulichung dieser Verhältnisse, welche für unsere Untersuchungen bedeutungsvoll sind, ganz kurz die Resultate einiger intravenöser Tuberkulininjektionen an gesunden und tuberkulösen Meerschweinchen gegenüber gestellt.

Die Meerschweinchen wurden intraperitoneal mit gleichbleibender Dosis Tuberkelbazillen (Typus humanus) infiziert und nach $3^{1}/_{2}$—4 Wochen, wenn sie tuberkulinreif waren, wovon wir uns stets durch einige besondere Versuche überzeugten, zum Experiment verwendet. Der gleichen Stärke und Zeitdauer der Infektion entsprechend fanden wir autoptisch bei Tieren derselben Serie im großen und ganzen die Erkrankung in gleicher Ausdehnung vor.

Tabelle 7.

Alttuberkulin Koch beim gesunden Meerschweinchen.

Intravenös.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Krankheitserscheinungen	Anfangstemperatur °	Verhalten der Temperatur	Autopsie
1	380	2,0	Sofort tonische und klonische Krämpfe, n. 2′ †	38,2		Keine Lungenblähung, Blutungen in der Lunge, Bauchhöhle o. B.
2	350	2,0	Wie 1, n. 2′ †	38,4		Wie 1
3	570	2,0	Kurzdauernde Krämpfe, etwas Mattigkeit, bleibt leben	38,6	Abfall bis 35,9 n. 15′, n. $1^{h}15'$ beginnender Anstieg. Von der 4. Stunde ab normal	
4	220	1,5	Wie 1, n. 2′ †	38,4		Wie 1
5	390	1,0	Kurzdauernde Krämpfe, geringe Dyspnoe, bleibt leben	38,0	Anstieg bis 40,2 n. $5^{3}/_{4}{}^{h}$ dann Rückkehr zur Norm	
6	400	1,0	fehlen, bleibt leben	38,0	Abfall bis 33,0 n. 6^{h}, n. 10^{h} Rückkehr zur Norm	
7	290	1,0	Einige Jaktationen, Entleerung v. Stuhl und Urin, bleibt leben	38,7	Abfall bis 37,6 n. 55′, n. $1^{1}/_{2}{}^{h}$ Rückkehr zur Norm	

Tabelle 8.

Alttuberkulin Koch beim tuberkulösen Tier.

Intravenös.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Krankheits-erscheinungen	Verhalten der Temperatur					Bemerkungen
				Anfangs-temperatur°	Operations-kollaps°	Wieder-anstieg bis°	Beginn des terminalen Kollapses°	Letzte gemessene Temperatur°	
1	345	0,5	fehlen	40,0	37,7 n. 1h	39,7 n. 2h	n. 2h20′	34,5 n. 4½h	n. 4½h †. Starke Lokalreaktion
2	380	0,4	dasselbe	39,4	37,0 n. 5′	38,3 n. 1h	n. 2h20′	35,6 n. 5h20′	n. 5h50′ †. Starke Lokalreaktion
3	380	0,3	dasselbe	39,4	37,5 n. 5′	39,1 n. 1h	n. 1½h	35,0 n. 4h	n. 6½h †. Starke Lokalreaktion
4	395	0,3	dasselbe	38,3	34,2 n. 5′	38,1 n. 2h	n. 48h	32,3 n. 59h	n. 60h †. Schwache Lokalreaktion
5	325	0,2	dasselbe	39,0	38,6 n. 5′	38,8 n. 1h20′	n. 2h45′	—	n. 24h †. Starke Lokalreaktion
6	420	0,1	dasselbe	40,3	39,1 n. 5′	41,0 n. 40′	n. 3½h	36,4 n. 9h	nach etwa 14h †. Mäßige Lokalreaktion
7	470	0,1	dasselbe	39,3	38,4 n. 5′	—	—	34,6 n. 4h	n. 5h †. Starke Lokalreaktion
8	540	0,1	dasselbe	38,7	37,2 n. 5′	39,5 n. 2h	—	34,1 n. 5h20′	n. 7h †. Starke Lokalreaktion
9	375	0,05	dasselbe	40,1	38,7 n. 5′	40,5 n. 2h	—	36,6 n. 31h	n. 40h †. Schwache Lokalreaktion
10	410	0,05	dasselbe	40,4	39,3 n. 5′	41,2 n. 1h	—	—	n. 4¼h Rückkehr zur Norm. Bleibt leben
11	555	0,05	dasselbe	39,7	38,4 n. 5′	40,7 n. 1½h	—	—	nach 5h Rückkehr zur Norm. Bleibt leben
12	410	0,025	dasselbe	39,7	38,5 n. 5′	40,7 n. 3h	—	—	n. 5 Tagen †, noch deutliche Lokalreaktion

Aus den Tabellen geht hervor, daß gesunde Meerschweinchen 1 ccm, ein starkes Tier sogar 2 ccm Alttuberkulin vertragen, während tuberkulöse Tiere an der 10—20fach geringeren Dosis zugrunde gehen. Allerdings stirbt eine Reihe von gesunden Tieren an Vergiftungserscheinungen, jedoch haben auch wir uns durch Kontroll-

versuche, bei welchen anstatt Tuberkulin eine Mischung von Ringerlösung und Glyzerin zu gleichen Teilen in entsprechender Menge zur Verwendung kam, nochmals davon überzeugt, daß hier lediglich Glyzerinwirkung vorliegt. Sowohl das Vergiftungsbild als auch der autoptische Befund sprechen ganz entschieden dafür. Wollte man überhaupt die Frage lösen, ob Tuberkulin einen giftigen Einfluß auf gesunde Meerschweinchen ausübt, so müßte man offenbar aus dem Tuberkulin das Glyzerin entfernen. Wir haben diese Untersuchung nicht unternommen, weil sie uns für unsere Zwecke nicht notwendig erschien. Die Tabellen lehren ohne weiteres, wie sehr sich die Reaktionsfähigkeit des tuberkulösen Organismus quantitativ von der des gesunden unterscheidet.

Für die Untersuchung, ob die Deuteroalbumosenwirkung bei tuberkulösen Tieren der Tuberkulinwirkung gleich ist, wären zwei Fragen zu lösen: erstens, ob das tuberkulöse Tier der Deuteroalbumose gegenüber, verglichen mit dem gesunden, eine gleiche oder ähnlich große Steigerung seiner Reaktionsfähigkeit erlitten hat, wie gegenüber dem Tuberkulin, und zweitens, ob der klinische Verlauf und der autoptische Befund der beiden Vergiftungen übereinstimmen.

Wir haben bei unseren Untersuchungen auf die fieberhafte Tuberkulin- bzw. Albumosenreaktion keine Rücksicht nehmen können, und zwar deshalb, weil ein großer Teil der tuberkulösen Tiere dauernd oder zeitweise fieberte. Vielmehr haben wir nur diejenigen Fälle als positiv betrachtet, welche nach typischem Kollaps tödlich endeten. Mit Rücksicht auf die Untersuchungen von Matthes begannen wir mit einer Serie von subkutanen Injektionen, über die Tabelle 9 Aufschluß gibt.

Aus der Tabelle geht hervor, daß in der Tat eine Anzahl von Tieren an Albumosegaben stirbt, welche bei gesunden Meerschweinchen nur leichte Erscheinungen hervorrufen. Es scheint also, wie Matthes behauptet hat, wirklich eine Änderung der Reaktionsfähigkeit vorzuliegen. Auch die zweite Behauptung von Matthes, daß der Krankheitsverlauf und der autoptische Befund der tödlichen Albumosenvergiftung und der Tuberkulinvergiftung am tuberkulösen Meerschweinchen übereinstimmen, erwies sich als zutreffend. Eine genauere Schilderung soll erst später geliefert werden, um Wiederholungen zu vermeiden. Wir haben uns mit dieser kleinen Zahl von subkutanen Versuchen begnügt. Die Gründe hierfür sind bereits früher angegeben. Auch bei Betrachtung der letzten Tabelle muß es ja auffallen, daß drei Tiere auf 5 ccm sterben, während eines vollständig gesund bleibt.

Tabelle 9.

10%ige Deuteroalbumoselösung beim tuberkulösen Tier. Subkutan.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Krankheits-erscheinungen	Anfangs-temperatur °	Verhalten der Temperatur	Bemerkungen
1	455	5,0	Rasch zunehmende Mattigkeit, vorübergehend Dyspnoe	39,7	Kollaps bis 36,6, v. d. 5. Stunde ab Anstieg zur Norm. Terminaler Kollaps a. 4. Tag	am 4. Tag †. Starke Lokalreaktion
2	400	5,0	n. 5h starke Dyspnoe. Mattigkeit, Stupor	39,7	n. 1h 10′ 39,9 Von da langsamer Abfall, n. 7h 31,8	n. 7½h †. Starke Lokalreaktion
3	435	5,0	n. 1h Dyspnoe und langsam zunehmende Mattigkeit	40,2	n. 1¾h 38,5, n. 3h 39,4. Von da langsamer Abfall von der 16. bis zur 30. Stde. zwischen 34,0 und 35,0	n. 2 Tagen † gefunden. Deutliche Lokalreaktion
4	555	5,0	Mit fortschreitendem Kollaps zunehmende Mattigkeit	39,5	n. 45′ 40,2. Von da langsamer Abfall, n. 31½h 34,5	n. 34h † gefunden. Starke Lokalreaktion
5	545	5,0	fehlen	38,7	am 1. Tag Schwanken zwischen 37,1 und 38,4, später normal	Bleibt leben
6	395	3,5	Mattigkeit während des Temperaturabfalls	39,6	die ersten 2½h über 39,0, dann langsames Absinken. n. 16h 37,6, von da Anstieg	dasselbe
7	455	1,0	dasselbe	39,0	n. 1h 39,2, von da beginnender Abfall, n. 6h 35,6, n. 21h 35,9, von da Anstieg	dasselbe
8	405	1,0	fehlen	39,7	Sofort Anstieg bis 41,2 n. 3h, nach 6h entfiebert	dasselbe
9	465	1,0	dasselbe	39,0	Sofort Anstieg bis 40,2 n. 1½h, nach 6h entfiebert	dasselbe

Die Ergebnisse der intravenösen Albumoseninjektion am tuberkulösen Tier sollen der leichteren Übersicht halber in zwei Tabellen gegeben werden. Die erste enthält positive Versuchsresultate, d. h. Beobachtungen, bei welchen allgemeine und Lokalreaktion wie bei der Tuberkulinreaktion ausfielen, die zweite negative Resultate.

Tabelle 10.

10%ige Deuteroalbumoselösung beim tuberkulösen Tier. Intravenös. Positive Reaktionen.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Krankheits-erscheinungen	Verhalten der Temperatur. Anfangs-temperatur°	Operations-kollaps°	Wieder-anstieg bis°	Beginn des terminalen Kollapses°	Letzte gemessene Temperatur°	Bemerkungen
1	510	1,2	fehlen	39,7	38,3 n. 5′	39,2 n. 2h	n. etwa 32h	32,7 n. 48h	n. 56h †. Starke Lokalreaktion
2	425	1,2	dasselbe	39,5	37,1 n. 20′	38,0 n. 2h10′	dauernd Temperaturen um 36,5		n. 43h †. Deutliche Lokalreaktion
3	355	1,2	dasselbe	39,5.	Normale Temperaturen				n. 78h † gefunden, sehr starke Lokalreaktion
4	400	1,2	dasselbe	40,0	dasselbe		n. 80h	33,4 n. 97h	n. 102h †. Deutliche Lokalreaktion
5	340	1,0	dasselbe	39,2	37,8 n. 5′	—	n. 1h	34,9 n. 22½h	n. 28½h †. Starke Lokalreaktion
6	355	0,6	dasselbe	39,9	Langsam fortschreitender Kollaps			30,8 n. 30h	n. 31h †. Starke Lokalreaktion
7	370	0,6	dasselbe	39,7	37,5 n. 5′	38,8 n. 2h20′	—	—	n. etwa 40h † gefunden. Starke Lokalreaktion

Tabelle 11.

10%ige Deuteroalbumoselösung beim tuberkulösen Tier. Intravenös. Fragliche und fehlende Reaktionen.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Krankheits-erscheinungen	Verhalten der Temperatur. Anfangs-temperatur°	Operations-kollaps°	Wieder-anstieg bis°	Beginn des terminalen Kollapses°	Letzte gemessene Temperatur°	Bemerkungen
1	375	2,5	Krämpfe, Dyspnoe	39,0	—	—	—	—	im akuten Shock †
2	430	1,5	Krämpfe, Kollaps	38,9	—	—	—	—	dasselbe
3	540	1,5	fehlen	38,5	36,3 n. 25′	40,6 n. 24h	Später normale Temperatur		bleibt leben
4	465	1,2	dasselbe	39,8	37,3 n. 2h	40,1 n. 22h	n. 41h	35,9 n. 47h	n. 55h †. Schwache Lokalreaktion
5	360	1,2	dasselbe	38,5	36,5 n. 1h	40,0 n. 24h	am 3. Tag	—	n. 84h † gefunden Keine Lokalreakt.

Fortsetzung von Tabelle 11.

Meerschw. Nr.	Gewicht in g	Injizierte Menge in ccm	Krankheits-erscheinungen	Verhalten der Temperatur: Anfangs-temperatur°	Operations-kollaps°	Wieder-anstieg bis°	Beginn des terminalen Kollapses°	Letzte gemessene Temperatur°	Bemerkungen
6	420	1,0	fehlen	38,5	36,6 n. 20′	37,2 n. 1^h	n. $2^h30'$	32,2 n. $8^1/_2{}^h$	n. 9^h †. Schwache Lokalreaktion
7	465	1,0	dasselbe	39,3	37,5 n. 5′	40,4 n. $3^h10'$	später normale Temperatur		am 5. Tag † gefunden. Keine deutliche Lokalreaktion
8	400	0,8	dasselbe	39,2	37,8 n. $2^3/_4{}^h$	40,3 n. $4^3/_4{}^h$	n. 6^h Rückkehr zur Norm		bleibt leben
9	340	0,8	dasselbe	38,4	35,8 n. 5′	erholt sich nicht		30,0 n. 24^h	n. 36^h ÷. Keine Lokalreaktion
10	395	0,6	dasselbe	40,1	38,9 n. 5′	40,8 n. $1^1/_2{}^h$	dauernd leichtes Fieber		n. 3 Tagen † gefunden. Keine Lokalreaktion
11	565	0,6	dasselbe	38,0	—	39,1 n. $1^1/_2{}^h$	später normal		bleibt leben
12	575	0,4	dasselbe	39,3	—	39,8 n. $2^3/_4{}^h$	dasselbe		dasselbe
13	485	0,4	dasselbe	38,8	—	40,4 n. $2^3/_4{}^h$	dasselbe		dasselbe
14	560	0,4	dasselbe	38,8	—	39,6 n. $2^1/_2{}^h$	dasselbe		dasselbe
15	485	0,2	dasselbe	38,9	—	40,2 n. $1^h50'$	n. $3^1/_2{}^h$ Abfall, weiter normal		dasselbe
16	510	0,2	dasselbe	39,1	—	40,4 n. $1^h40'$	später normal		dasselbe

Unsere Tabellen lehren, daß Albumosengaben, welche sicher unterhalb der bei gesunden Tieren tödlich wirkenden Dosis liegen, tuberkulöse Meerschweinchen nach wechselnder Zeit töten. Es ist also eine gesteigerte Empfindlichkeit des tuberkulösen Meerschweinchens gegenüber der Albumosenwirkung wohl vorhanden. Jedoch ist sie nicht erheblich; 0,4 ccm werden vertragen, und erst 0,6 ccm wirken einigermaßen regelmäßig letal, während gesunde Tiere in zwei Drittel der Fälle bei Gaben zwischen 1,6 und 2,0 ccm sterben. Man kann also etwa eine Steigerung der Reaktionsfähigkeit auf das Dreifache annehmen. Beim Tuberkulin ist sie mindestens zehnfach, wahrscheinlich aber noch viel erheblicher. Bedeutsam erscheint es

uns auch, daß ein tuberkulöses Tier nach 0,8 ccm, ein zweites nach 1,5 ccm am Leben bleibt. Die Steigerung der Empfindlichkeit ist also unregelmäßig. Mit dieser geringen Erhöhung der Albumosenempfindlichkeit stimmt es überein, daß tuberkulöse Tiere auch bei intrakutaner Injektion nicht wesentlich stärker reagieren als gesunde. Es gelang uns nicht, mit 0,2 ccm 10%iger Albumoselösung Nekrosen zu erhalten.

Auch eine qualitative Änderung der Reaktion bei intravenöser Albumoseninjektion ist beim tuberkulösen Tier festzustellen. Während gesunde Tiere hierbei entweder im akuten Shock sofort zugrunde gehen, oder, wenn sie leben bleiben, sich die Krankheitserscheinungen, Kollaps oder Fieber, in wenigen Stunden ausgleichen, zeigen die tuberkulösen Tiere ein ganz anderes Verhalten. Sie sterben allerdings auch bei genügend großen Gaben im akuten Shock. Bleibt man aber unterhalb der shockauslösenden Dosis, so erkranken sie exquisit chronisch. Oft geht der eigentlichen Erkrankung eine mehr oder weniger lange Zeit voraus, in der sie vollständig munter erscheinen und keine Veränderungen im Verhalten der Temperatur erleiden. Sie weisen also im Gegensatz zu der Vergiftung bei gesunden Tieren eine Inkubation der Wirkung auf. Dann werden die Tiere mehr und mehr matt und stuporös, fressen nicht mehr, die Temperatur sinkt ganz allmählich ab, und endlich tritt, oft erst nach Tagen, der Exitus ein. Das ganze Krankheitsbild entspricht also dem einer mehr oder weniger protrahiert verlaufenden letalen Tuberkulinreaktion. Auch hierbei sterben ja die Tiere gelegentlich erst nach drei und mehr Tagen. Recht wichtige Differenzen zu der Tuberkulinreaktion ergibt dagegen das autoptische Verhalten insofern, als die Lokalreaktion bei der Albumosenvergiftung sich inkonstant erweist und auffallende graduelle Unterschiede zeigt. Bei einem Teil der Fälle fehlt sie ganz, bei einem anderen ist sie nur so gering entwickelt, daß wir oft im Zweifel waren, ob von einer Lokalreaktion gesprochen werden durfte. Jedenfalls erlaubten nur die in der ersten Tabelle aufgeführten Fälle ohne weiteres einen Vergleich mit dem Befund bei der Tuberkulinreaktion. Wir haben uns die Frage vorgelegt, ob man sich das Fehlen der Lokalreaktion bei einer Anzahl von Albumosenvergiftungen dadurch erklären solle, daß sie bereits abgeklungen war. Hiergegen sprechen folgende Gründe: Bei einer Reihe der positiven Reaktionen war die Zeit bis zum Exitus ebenso lang oder noch länger als bei den Tieren, bei denen sie ganz fehlte. Auch hatten die Tuberkulintiere stets, selbst wenn sie nach einer größeren Zahl von Tagen starben, frische Reaktion. Endlich haben wir drei Meer-

schweinchen, die nach der Albumoseninjektion vollständig munter blieben, nach wechselnder Zeit getötet, und zwar eins nach 20 Stunden, zwei andere nach 48 Stunden. Nur eins von diesen Tieren zeigte eine schwach angedeutete Reaktion. Die Lokalreaktion ist also tatsächlich inkonstant. Soweit sie bei der Albumosenvergiftung aber deutlich ausgesprochen ist, weist sie eine vollständige formale Übereinstimmung mit der Tuberkulinreaktion auf. Es fand sich eine typische herdförmige Hyperämie der Impfstelle und ihrer Umgebung, Schwellung und Rötung der benachbarten erkrankten Lymphdrüsen. Die Bauchhöhle enthielt in einem Teil der Fälle ein Exsudat, dem öfter mehr oder weniger Blut beigemengt war. Das regelmäßig stark tuberkulös veränderte Netz war entweder gleichmäßig oder fleckförmig hyperämisch. Die Leber war geschwellt, im ganzen blutreich und zeigte diffuse, dunkler gefärbte, punkt- und fleckförmige Partien, welche, wie die mikroskopische Untersuchung lehrte, ebenfalls durch Hyperämie bedingt waren. Die erheblich vergrößerte Milz war im ganzen dunkel gefärbt. Auch hier waren in hellere Partien kleinere und größere tief blaurote eingesprengt. Die Lungen waren meist recht voluminös, zeigten häufig fleckweise oder auch diffusere Hyperämien und Ödem, aus welchem sich öfter bei tagelanger Erkrankung pneumonische Infiltrationen entwickelten. Bemerkt sei noch, daß die Lungen nicht tuberkulös affiziert waren. Regelmäßig fand sich ferner eine erhebliche venöse Hyperämie der Mesenterialgefäße. Bei Tieren, welche keine Lokalreaktion hatten, konnten wir als positiven Befund neben der Tuberkulose nur die Mesenterialhyperämie und die geschilderten Lungenveränderungen feststellen.

Aus unseren Versuchen seien nunmehr folgende Schlüsse gezogen: Das tuberkulöse Tier erleidet durch seine Erkrankung eine Änderung seiner Reaktionsfähigkeit. Im allgemeinen hat man geglaubt, daß diese Änderung in dem Sinne eine spezifische sei, daß sie nur dem Tuberkulin gegenüber zustande käme. Die Versuche von Matthes, die wir bestätigen können, lehren, daß diese Spezifität keine absolute ist. Die Änderung der Reaktion tritt auch gegenüber der Albumose ein. Diese Umstimmung äußert sich am tuberkulösen Tier in quantitativer Hinsicht dadurch, daß es auf sehr viel geringere Dosen von Tuberkulin Vergiftungserscheinungen bekommt und stirbt, als das gesunde. Prinzipiell herrscht zwischen der Tuberkulin- und Albumosenvergiftung hierin Übereinstimmung, doch ist die Steigerung der Empfindlichkeit gegenüber der Deuteroalbumose unbedeutend und inkonstant. Ob eine qualitative Änderung der Reaktion gegenüber dem Tuberkulin durch die Erkrankung an Tuberkulose bedingt

wird, haben wir wegen der störenden Glyzerinwirkung nicht untersucht. Gegenüber der Albumose tritt sie ein. Sie äußert sich darin, daß die tuberkulösen Tiere nicht, wie gesunde, bei Gaben, welche unterhalb der shockauslösenden liegen, nach leichten initialen Krankheitserscheinungen sich rasch erholen. Es entwickelt sich vielmehr bei ihnen nach Inkubation eine protrahierte Erkrankung, welche in Verlauf und autoptischem Befund ganz der letalen Tuberkulinreaktion gleichkommt. Auch hier ergibt sich aber ein Unterschied zwischen spezifischer und unspezifischer Wirkung, welcher sich im Auftreten der Herdreaktion ausdrückt. Es fehlt der Albumosenreaktion die Stärke und Regelmäßigkeit der spezifischen Tuberkulinreaktion.

Die Spezifität der Tuberkulinreaktion gegenüber der unspezifischen Albumosenreaktion beruht also im wesentlichen auf graduellen Unterschieden. Damit liefern die Untersuchungen ein neues Analogon für andere Erfahrungen, welche lehren, daß die sogenannten spezifischen Reaktionen nicht in allen ihren Erscheinungen tatsächlich als solche betrachtet werden dürfen, nur ein Bruchteil des Vorgangs verdient diese Bezeichnung. Das Beispiel der formalen Übereinstimmung der Wittepeptonvergiftung und des anaphylaktischen Shocks wurde schon erwähnt. Hier wären ferner noch die Reaktionen anzuschließen, welche man als Verwandtschaftsreaktionen zu bezeichnen pflegt.

Von praktischem Interesse dürfte der experimentelle Nachweis sein, daß der tuberkulöse Organismus einem ganz unspezifischen Agens gegenüber anders und stärker reagiert als der gesunde, speziell daß sich diese Reaktion an seinen tuberkulösen Herden abspielen kann. Danach wäre es zu verstehen, warum Tuberkulosen infolge heterogener Schädlichkeiten aufflackern können.

Literatur.

1. Römer, Wiener klin. Wochenschr. 1891, Nr. 45. — 2. Buchner, Münch. med. Wochenschr. 1891, Nr. 49. — 3. Klemperer, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 20, S. 165, 1892. — 4. Matthes, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1894, S. 39. — 5. Krehl und Matthes, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 36, S. 438, 1895. — 6. Zupnik, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Heft 1—3, 1903. — 7. Löwenstein, Handbuch d. pathog. Mikroorganismen v. W. Kolle u. A. v. Wassermann, Bd. 5, S. 558, 1913. — 8. Löwenstein und Pick, Biochem. Zeitschr. Bd. 31, S. 142, 1911. — 9. Krehl und Matthes, Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 40, S. 436, 1898. — 10. Heyde und Vogt, Zeitschr. f. d. gesamte exp. Med. Bd. 1, S. 59, 1913. — 11. Krehl und Matthes, (l. c. Nr. 9.) S. 446.

XXVII.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Marburg.
(Direktor: Professor Dr. Matthes.)

Experimentelle Untersuchungen über das Wesen des normalen und immunisatorischen Serumantitrypsins.

Von
Professor Dr. **L. Kirchheim** und Dr. **H. Reinicke.**

Die experimentellen Resultate, über welche wir zu berichten haben, bilden die Fortsetzung und Ergänzung früherer Untersuchungen, welche in diesem Archiv veröffentlicht worden sind (1). Es war darin der Nachweis geführt, daß ein Antitrypsin der Darmwand im Sinne Weinlands nicht vorhanden ist, vielmehr erwies sich der Schutz, den die Darmschleimhaut, wie andere Schleimhäute, gegenüber dem Trypsin besitzt, abhängig von der Applikationsweise. Wurde das Pankreatin auf die Schleimhautoberfläche gebracht, so blieb es indifferent, bei Injektion in das Gewebe rief es dagegen lokale Nekrose hervor. Es wurde ferner geprüft, ob das sogenannte Antitrypsin des normalen Serums, welches nach der gültigen Anschauung als ein Reaktionsprodukt resorbierten proteolytischen körpereigenen Ferments angesehen wird, als ein echter Antikörper zu betrachten ist. Speziell wird das Antitrypsin gewöhnlich zu den Antitoxinen in Parallele gesetzt. Es soll das proteolytische Ferment unwirksam machen und so die Gewebe vor der Verdauung schützen. Es wurde deshalb untersucht, ob die Bindung Trypsin-Antitrypsin die Kennzeichen der Toxin-Antitoxinbindung im Sinne Ehrlichs aufweist. Es stellte sich heraus, daß die Reaktion zwischen Trypsin und Antitrypsin nicht quantitativ verläuft, keine Artspezifität besitzt und nicht irreversibel genannt werden darf. Es ließ sich also auch kein Anhalt dafür finden, daß das Antitrypsin des normalen Serums Antikörpernatur besitzt. Insbesondere konnte nicht festgestellt

werden, daß das Antitrypsin die Trypsinwirkung aufhebt, wie das bei einer Antikörperreaktion zu erwarten wäre, die Wirkung wird vielmehr nur verlangsamt.

Um die Frage nach der Natur der Trypsinhemmung des Serums erschöpfend zu behandeln, blieb zu untersuchen, ob bei der Pankreatin- bzw. Trypsinvergiftung tatsächlich eine Schutzwirkung des normalen Serums nachweisbar ist. Endlich war die Frage nach der Existenz von Immunantitrypsinen zu entscheiden. Unsere Resultate sollen entsprechend dieser zweifachen Fragestellung in zwei besonderen Abschnitten gegeben werden.

Zu der von uns gebrauchten Versuchstechnik sei folgendes bemerkt. Als Pankreatin benutzten wir ein Präparat, welches von uns selbst hergestellt war. Die Herstellungsweise ist schon des öfteren angegeben (1). Weitaus die meisten Versuche wurden an Meerschweinchen durchgeführt. Nur zu einer kleinen Zahl von Experimenten wurden aus rein technischen Gründen, besonders zu wiederholten Blutentnahmen, die bei Meerschweinchen nicht gut möglich sind, Kaninchen gewählt. Zur quantitativen Fermentbestimmung gebrauchten wir die von Kämmerer (2) angegebene Modifikation der Vollhardschen Trypsinbestimmung, die sich uns, ganz entsprechend Kämmerers Angaben, als sehr zuverlässig erwies. Wir wichen nur insofern von Kämmerers Vorschriften ab, als wir nicht, um in Serienversuchen zu einer konstant wirkenden Trypsinlösung zu gelangen, gegen ein Serum von bekanntem Hemmungstiter austitrierten, sondern wir benutzten Trypsinlösungen, die in ihrer Wirkung konstant blieben. Man kann solche Lösungen nach der Vorschrift von Marcus (3) erhalten, wenn man als Lösungsmittel Glyzerin und Wasser zu gleichen Teilen verwendet. Es bilden sich anfänglich hierbei in der Lösung Niederschläge, die abfiltriert werden müssen. Wir haben die Konstanz der Wirkung für Monate feststellen können, indem wir sie gegen Kaseinstammlösungen auswerteten. Um auch gegen geringe Fehlerquellen geschützt zu sein, haben wir für jede einzelne Versuchsreihe immer dieselbe Kaseinlösung verwendet, die wir uns von vornherein in genügender Menge hergestellt hatten.

Das Prinzip der Vollhardschen Methode beruht darauf, daß Kasein in salzsaurer Lösung durch Natriumsulfat vollständig ausgefällt wird. Es reißt dabei einen seiner Menge entsprechenden Teil Salzsäure mit sich. Die Titration des Säuregrades im Verdauungsgemisch vor und nach der Digestion erlaubt also einen bestimmten Schluß auf die Verdauungsleistung, die proportional ist der Abnahme des unveränderten Kaseins und damit der Zunahme der Azidität des

Gemisches. Ebensogut kann man natürlich die Menge der zur Neutralisation gebrauchten Natronlauge als Maßstab verwenden. Wir haben die Verdauungsgröße durch Angabe der Zahl der verbrauchten $^1/_{10}$ ccm n/20 NaOH ausgedrückt. Über die Einzelheiten eines Versuches belehrt folgende Tabelle.

Tabelle 1.

Kölbchen Nr.	1	2	3	4	5	6
Pankreatin (Rind) 1‰	5 ccm	5 ccm	5 ccm	5 ccm	5 ccm	5 ccm
Aqua destillata	20 »	20 »	20 »	20 »	20 »	20 »
Kasein	20 »	20 »	20 »	20 »	20 »	20 »
Ringerlösung	3 »	3 »	3 »	—	—	—
Serum 3%	—	—	—	3 »	3 »	3 »

In jedes Kölbchen je 20 ccm Natriumsulfatlösung gesättigt + 10 ccm n/5-Salzsäure. Filtration.

Laugenwert für je 20 ccm Filtrat in $^1/_{10}$ ccm n/20 NaOH

	1	2	3	4	5	6
Vor der Verdauung	26 ccm			25 ccm		
Nach 2 stündiger Verdauung im Wasserbad bei 38°		88 ccm	89 ccm		57 ccm	59 ccm
		88,5 ccm			58 ccm	
Verdauungswert		62,5 ccm			33 ccm	
Hemmungswert			29,5 ccm			

Jeder Hauptversuch setzt sich aus sechs Einzelversuchen zusammen. Die ersten drei stellen Kontrollversuche dar, in denen das Serum durch Ringerlösung ersetzt ist. Versuch 1 demonstriert die Azidität vor der Digestion, Versuch 2 und 3 die nach ihrem Ablauf. Analog gibt Versuch 4 bei Serumzusatz die Azidität vor, Versuch 5 und 6 nach der Verdauung an. Versuch 2 und 3 kontrollieren sich, ebenso 5 und 6. Bei Versuch 1 und 4 kann auf eine Kontrolle verzichtet werden, denn der geringe Serumzusatz übt keinen Einfluß auf die Reaktion aus. 1 und 4 ergänzen sich also. Die Differenz zwischen 1 und 2—3 bzw. 4 und 5—6 gibt den Verdauungswert der einzelnen Gemische an, die Differenz der Verdauungswerte mit und ohne Serumzusatz den Hemmungswert des gebrauchten Serums. In den nachstehenden tabellarischen Übersichten unserer experimentellen Ergebnisse haben wir uns, der Kürze halber, darauf beschränkt, die Hemmungswerte anzugeben, die das eigentliche Versuchsresultat darstellen. Um exakte Resultate zu gewinnen, erwiesen sich einige kleine Vorsichtsmaßregeln als notwendig, welche in einer Dissertation von Reinicke angegeben sind.

Entspricht der Serumhemmung des Trypsins in vitro ein Trypsinschutz im Tierkörper?

In früheren Untersuchungen von Kirchheim (4) ist bereits gelegentlich angegeben, daß die Giftwirkung injizierter Pankreatinlösungen beim Kaninchen nicht der Menge des eingeführten Pankreatins entspricht. Injiziert man das Pankreatin beim Kaninchen intravenös, so ergeben sich, je nach der Schnelligkeit, erhebliche Differenzen. Bei schneller Injektion gehen die Tiere nach relativ kleinen Mengen zugrunde, bei langsamer dagegen vertragen sie viel mehr. Es kann dabei glücken, daß man das Serum so weit mit Ferment absättigt, bis es selber verdauende Wirkung annimmt, ohne daß das Tier zu sterben braucht. Schon diese Beobachtungen sprachen dafür, daß für das Zustandekommen der Pankreatinvergiftung nicht einfache quantitative Verhältnisse zwischen Ferment und Hemmungskörper maßgebend sein können. Nicht allein die Menge, auch die Schnelligkeit der Einführung des Trypsins war für die Wirkung von ausschlaggebender Bedeutung.

Zu gleichen Resultaten gelangten neuerdings Müller und Pinkus (5). Sie fanden bei intravenösen Injektionen am Kaninchen, daß die Mengen Trypsin, die akute schwere Vergiftungserscheinungen hervorriefen, nie in einfacher Beziehung zu der im Blut vorhandenen Antitrypsinmenge standen. Sie mußten das 4-, ja 10—50fache der in vitro absättigenden Menge des Extraktes intravenös injizieren, um im Blute aktives, verdauendes Ferment zu haben.

Sicheren Aufschluß mußten hier allerdings erst Experimente liefern, bei denen das quantitative Verhalten des Antitrypsins nach Trypsininjektion zahlenmäßig festgelegt wurde. In folgender Tabelle seien einige an Meerschweinchen gewonnene Versuchsresultate aufgeführt.

Aus den Versuchen geht ohne weiteres hervor, daß die Giftwirkung von dem Antitrypsingehalt des Serums absolut unabhängig ist. Die weitgehendste Absättigung der Serumhemmung zeigt sogar das schwerste Tier, welches vor dem Versuch den höchsten Hemmungswert besaß, die geringste Pankreatinmenge erhalten hatte und nicht im akuten Shock, sondern im protrahierten Kollaps zugrunde ging. Einen Versuch, bei dem das Pankreatin intraperitoneal einverleibt wurde, haben wir deshalb beigefügt, um zu zeigen, daß auch bei dieser Applikationsweise dieselben Verhältnisse vorliegen, wie bei der intravenösen. Man kann also nicht ohne weiteres von einer

Tabelle 2.

Meerschw. Nr.	Körper-gewicht	Injizierte Menge (Rinder-pankr.)	Erscheinungen	Hemmungstiterwerte								
				vor dem Versuch			nach dem Versuch			Titeränderung		
	g			Pankr. Rind	Pankr. Schwein	Pankr. Pferd	Pankr. Rind	Pankr. Schwein	Pankr. Pferd	Pankr. Rind	Pankr. Schwein	Pankr. Pferd
1	490	3 ccm i. v.	† nach 5′ im akuten Shock	11,5	11	14	5	7	5,5	— 6,5	— 4	— 9,5
2	485	2 ccm i. v.	Typischer Shock, † nach 10′	19	16,5	—	15	12	—	— 4	— 4,5	—
3	500	2,2 ccm i. v.	Typischer Shock, † nach 16′	14	16	—	12,5	12	—	— 2,5	— 4	—
4	515	1,5 ccm i. v.	Schwerer Shock, tiefer Kollaps; † nach 4h	27	26	—	4,5	5	—	— 22,5	— 21	—
5	420	3,0 ccm i. p.	Fortschreitender Kollaps; † nach 7h	9,5	—	—	5,0	—	—	— 4,5	—	—

Schutzwirkung des Antitrypsins gegen die Vergiftungserscheinungen sprechen. Die Tiere sterben bei noch ganz erheblichen Antitrypsinvorräten.

Wir haben bei den angeführten Experimenten nicht nur das Verhalten des Titers gegenüber dem zur Injektion verwendeten Rinderpankreatin berücksichtigt, sondern wir haben auch Pankreatin vom Schwein und Pferd mit herangezogen, um zu zeigen, daß die Trypsinabsättigung, soweit Artspezifität in Betracht kommt, ein durchaus unspezifischer Vorgang ist. Durch die Injektion von Rinderpankreatin wird gegen alle gebrauchten Pankreatine eine etwa gleichstarke Absättigung hervorgebracht. Auch in dieser Hinsicht stimmen also unsere Versuche mit den gleichsinnigen früher in vitro und in vivo ausgeführten vollständig überein.

Ferner ist die Bindung des Trypsins durch das Antitrypsin, wenn wir bei etwa gleichschweren gesunden Tieren den Serumgehalt als gleichgroß ansehen, sicher nicht quantitativ. Das lehrt der Vergleich von Tier 1 und 4 in Tabelle 2. Man könnte höchstens den Einwand machen, daß bei der schlagartigen Wirkung intravenös injizierten Pankreatins zu einer Absättigung des Ferments mit seinem Antikörper keine Zeit sei. Um diesem vielleicht nicht unberechtigten Einwand zu begegnen, haben wir in einer weiteren Versuchsserie die Absättigungsbedingungen für Zeit und Temperatur gleichmäßig gestaltet. Das ist möglich, wenn man von der Vorstellung der Antikörpernatur des Antitrypsins ausgehend, die Antitrypsinabsättigung in vivo und in vitro gleichsetzt. Man kann dann in einer Versuchsserie das Blut der zuerst gestorbenen Tiere unmittelbar nach der Entnahme in den Thermostaten bringen und es so lange auf Körpertemperatur halten, bis man auch vom letzten Tier der Serie Blut entnommen hat. Eine unter diesen Bedingungen ausgeführte Versuchsserie lieferte uns folgende Resultate.

Tabelle 3.

Meerschwein Nr.	Körpergewicht g	Injizierte Menge (Rinderpankr.)	Erscheinungen	Hemmungstiterwerte		
				vor dem Versuch mitPankr. Rind	nach dem Versuch mitPankr. Rind	Titeränderung mitPankr. Rind
1	525	2,5 ccm i. v.	† im akuten Shock	17	11	— 6
2	490	2,0 » »	† im akuten Shock	10	8	— 2
3	565	1,5 » »	Schwerste Dyspnoe; † nach 75′	20	8,5	— 11,5

Fortsetzung von Tabelle 3.

Meerschwein Nr.	Körpergewicht g	Injizierte Menge (Rinderpankr.)	Erscheinungen	Hemmungstiterwerte		
				vor dem Versuch mitPankr. Rind	nach dem Versuch mitPankr. Rind	Titeränderung mitPankr. Rind
4	545	1,3 ccm i. v.	Typische, schwere Erscheinungen; † nach 50′	5	3	— 2
5	530	1,1 ccm i. v.	Schwache Erscheinungen; tiefste Temp. 36,8°; Nachfieber bis 40°; nach 5h 20′ getötet	21,5	17	— 4,5
6	545	1,0 ccm i. v.	Schwache Erscheinungen; Kollaps bis 32,0°; † nach 5h	15,5	12,5	— 3

Ein Vergleich der letzten Tabelle mit der vorhergehenden lehrt, daß die in der angegebenen Weise durchgeführte Berücksichtigung der Bindungsverhältnisse keine prinzipielle Änderung der Resultate schafft. Die Absättigung des Hemmungstiters ist also tatsächlich unabhängig von der Menge des eingeführten Trypsins.

Es ist bisher ohne Diskussion angenommen worden, daß die Antitrypsinabsättigung in vitro und die Herabsetzung der Hemmungskraft des Serums in vivo nach Pankreatininjektion prinzipiell gleichartige Vorgänge darstellen. Dieser Anschauung würde auch nicht die Feststellung widersprechen, daß im Tierversuch die Abnahme der Hemmungskraft nicht der Steigerung der Pankreatindosis völlig entspricht. Auch für die Absättigung des Antitrypsins durch das Trypsin in vitro wurden ja Abweichungen vom Gesetz der Multipla gefunden. Die Beobachtung aber, daß im Tierversuch unter gleichen Absättigungsbedingungen kleine Fermentmengen einen größeren Effekt haben, als erheblich größere, ist von dieser Anschauung aus unerklärlich. Es mußte sich uns hier die Frage aufdrängen, ob Antitrypsinabsättigung in vitro und Herabsetzung des Titers in vivo nicht doch verschiedene Vorgänge darstellen.

Bei der Klärung dieser Frage half uns wieder die formale Analogie zwischen Pankreatin-, anaphylaktischer und Wittepeptonvergiftung weiter. Wir prüften, ob ähnliche Schwankungen, wie wir sie im Tierversuch bei der Pankreatinvergiftung festgestellt hatten,

auch nach Injektion von Wittepepton sich nachweisen ließen. Zu dieser Untersuchung waren wir um so mehr berechtigt, als, wie bereits gesagt, die Resistenzerhöhung nach Wittepeptoninjektion formal vollständig mit der nach Pankreatineinspritzung übereinstimmt. Folgende Tabelle zeigt die Resultate.

Die Tabelle lehrt, daß die formale Übereinstimmung zwischen der Wittepepton- und der Pankreatinvergiftung, welche wir bereits früher bei der Untersuchung der Pepton- und Trypsinresistenz feststellen konnten, sich auch auf das Verhalten des antitryptischen Titers im vergifteten Tier erstreckt. Wir sehen hier also eine Antitrypsinabsättigung, die unabhängig ist von der Gegenwart eingeführten Ferments. Wir können deshalb Antitrypsinabsättigung in vitro und in vivo nicht mehr in Analogie setzen, denn bekanntlich bindet Wittepepton, wovon wir uns übrigens in besonderen Versuchen nochmals überzeugt haben, in vitro das Serumantitrypsin nicht ab. Damit fällt auch der auf der Fermenthemmung des Serums in vitro basierte Analogieschluß einer biologischen Schutzwirkung des Serums gegenüber dem Trypsin im Sinne einer Antikörperwirkung.

Wir kommen also zu dem Resultat, daß das Antitrypsin im Tier nicht den Schutz gegen die Trypsinvergiftung bewirkt, auf den man aus der Fermenthemmung in vitro schließen könnte. Die Verhältnisse der Fermentabsättigung sind überhaupt im Tierkörper undurchsichtig. Es walten nicht die einfachen Bedingungen wie im Reagenzglase ob, wo mit steigender Fermentmenge die Serumhemmung abnimmt. Die Abnahme der Hemmung ist vielmehr unabhängig von der injizierten Trypsinmenge, von der Schwere der Vergiftung und von ihrer Zeitdauer. Mit Rücksicht auf die Beobachtung, daß auch nach Wittepeptoninjektion regelmäßig ein Abfallen des antitryptischen Titers eintritt, möchten wir sogar die Antifermentabsättigung im Tier, mindestens zum Teil, als einen unspezifischen Vorgang betrachten. Diese Vorstellung mag zuerst befremden, indessen können wir auf ein Analogon hinweisen. Man hat bekanntlich dem Komplement bei der Anaphylaxie eine spezifische Rolle zugewiesen, und in der Tat ließen sich für die Richtigkeit dieser Anschauung eine Reihe anscheinend so triftiger Gründe anführen, daß man sie als berechtigt ansehen konnte. Indessen haben spätere Untersuchungen die überraschende Tatsache gezeitigt, daß auch bei unspezifischen Vergiftungen ein ganz ähnliches Verhalten des Komplements beobachtet werden kann, wie bei der Anaphylaxie. Speziell hat dies Wetzel kürzlich für den Komplementschwund bei der Pankreatinvergiftung festgestellt. Danach muß man auch die Vorstellung von

Tabelle 4.

Meerschwein Nr.	Körpergewicht g	Injizierte Menge Wittepepton 10%	Erscheinungen	Hemmungstiterwerte					
				vor dem Versuch		nach dem Versuch		Titeränderung	
				Pankr. Rind	Pankr. Schwein	Pankr. Rind	Pankr. Schwein	Pankr. Rind	Pankr. Schwein
1	425 g	3 ccm i.v.	† im akuten Shock, sofort	—	23	—	21	—	— 2
2	405 g	3 ccm i.v.	† im akuten Shock, sofort	27	—	24	—	— 3	—
3	455 g	2,25 ccm i.v.	† sofort; typische Erscheinungen	21	—	18	—	— 3	—
4	405 g	2 ccm i.v.	Typische Erscheinungen. Tiefste Temp. 37,5°; nach 15′ getötet.	27,5	—	23	—	— 4,5	—
5	490 g	1,6 ccm i.v.	Starke Krämpfe und Dispnoe. Tiefste Temp. 32,1°; getötet n. 4h	22,5	—	17,5	—	— 5,0	—
6	430 g	1,5 ccm i.v.	Leichte Krämpfe. Tiefste Temp. 36,0°; getötet n. 30′	—	25,5	—	21,5	—	— 4
7	470 g	1,3 ccm i.v.	Leichte Krämpfe. Tiefste Temp. 33,7°; getötet n. 80′	30	—	25,5	—	— 4,5	—

der spezifischen Bedeutung des Komplementes für die Bildung des anaphylaktischen Giftes mindestens als unbewiesen betrachten.

Es bliebe nunmehr noch übrig, auf Versuchsresultate anderer Beobachter einzugehen, die ähnliches feststellten wie wir, jedoch dafür eine andere Deutung geben zu müssen glaubten.

H. Pfeiffer (6) fand mit seinen Mitarbeitern Jarisch und de Crinis, daß bei der Hämolysinvergiftung des Meerschweinchens durch frisches Rinderserum zuerst eine beträchtliche Erhöhung des antitryptischen Titers eintritt, die nach einer gewissen Zeit unter die Norm absinkt. Darauf erfolgt ein zweiter Anstieg mit dem Höhepunkt nach etwa 48 Stunden. Pfeiffer, der der Annahme Rosenthals folgt, daß die normale antitryptische Kraft des Serums von Eiweißspaltprodukten abhängig sei, erklärt die primäre Titersteigerung dadurch, daß es zu einem stürmischen Zerfall von Körpereiweiß unter Einwirkung der Antikörper des Rinderserums kommt. Die sich zugleich entwickelnde schwere Vergiftung wirkt dann »bremsend« auf den Eiweißzerfall und führt dadurch zu einer Herabsetzung des Titers. Die tertiäre Titersteigerung wird folgendermaßen gedeutet: »Mit dem Nachlassen der schwersten Vergiftungserscheinungen, mit der Wiederkehr in normale oder die Norm überschreitende Temperaturverhältnisse wird abermals der dem ganzen Prozeß zugrunde liegende, gesteigerte parenterale Eiweißzerfall für die sogenannte Antitrypsinmethode nachweisbar.« Dieselben Verhältnisse wie bei der Hämolysinvergiftung fand Pfeiffer auch bei der Anaphylaxie. Injizierte er dagegen giftige Eiweißspaltprodukte, wie Wittepepton oder Ergamin, so setzte sofort ein Sinken des Titers ein. Diesem Unterschied versucht Pfeiffer durch die Annahme einer sogenannten primären und sekundären Eiweißzerfallstoxikose gerecht zu werden. Während bei der Rinderserumvergiftung und bei der Anaphylaxie die Giftbildung im Organismus stattfindet, wird mit dem Wittepepton oder Ergamin das Gift fertig eingeführt, und es kommt deshalb nicht zu der der Phase der Giftbildung entsprechenden Titersteigerung.

Gegen diese Auffassung von Pfeiffer hat sich bereits K. Meyer (7) gewendet. Er führt gegen sie eine Anzahl unseres Erachtens schwerwiegender Gründe ins Feld. Am meisten fällt hierbei wohl der Einwand ins Gewicht, daß die Serumhemmung nicht auf Eiweißspaltprodukten beruht. In der Tat stehen, wie Meyer mit Recht betont, dieser nur von einigen Untersuchern vertretenen Theorie gegenteilige Äußerungen einer so großen Zahl von Untersuchern gegenüber, daß man sie wohl als endgültig widerlegt bezeichnen darf. Auch wir haben uns im Gegensatz zu Rosenthal, der das

Antitrypsin als thermostabil und diffusibel bezeichnet, so häufig vom Gegenteil überzeugt, daß wir uns K. Meyer unbedingt anschließen. Muß man aber die Ansicht fallen lassen, daß die normale Serumhemmung auf der Wirkung von Eiweißspaltprodukten beruht, so wird damit auch die Berechtigung hinfällig, Schwankungen des Titers durch Anhäufung oder Elimination der Spaltprodukte zu erklären, wie es H. Pfeiffer versucht.

K. Meyer selber liefert nun für die Beobachtung, daß die Injektion nicht fermentativ wirkender Substanzen, wie Wittepepton und Ergamin, eine Abnahme der Serumhemmung bedingt, die Erklärung, daß der Körper auf die Injektion mit dem Übertritt proteolytischer Fermente in das Serum antwortet. Durch Absättigung dieser Fermente soll die Titerherabsetzung zustande kommen. Es leuchtet ein, daß solch eine Hilfshypothese notwendig war, wollte man nicht die Vorstellung aufgeben, daß die antitryptische Serumwirkung auf einem Antikörper beruht. Nun glauben wir durch unsere Versuche gezeigt zu haben, daß diese Antikörperwirkung nicht besteht. Damit fällt nach unserer Ansicht die Berechtigung zur Aufstellung der Hypothese.

Gibt es ein immunisatorisches Antitrysin?

Der Nachweis eines immunisatorischen Antitrypsins bildet selbstverständlich eine sehr wesentliche Stütze für die Antikörpernatur der Serumhemmung. Es war daher folgerichtig, wenn immer und immer wieder versucht wurde, diesen Nachweis zu führen. Allerdings wird man, wenn man die Arbeiten über dieses Thema überblickt, zugeben müssen, daß eindeutige Resultate noch nicht erzielt worden sind. Man muß sogar behaupten, daß die gebrauchte Versuchsanordnung unzureichend war. Das normale Serumantitrypsin soll bekanntlich ein Reaktionsprodukt gegen körpereigene Fermente bilden. Es wäre deshalb streng genommen der Nachweis nötig, daß es auf parenterale Einführung körpereigenen- proteolytischen Ferments gelingt, ein immunisatorisches Antitrypsin zu erzielen. Es müßte nachgewiesen werden, daß dieser Antikörper in vitro das Ferment hemmt und in vivo das Tier schützt. Aus rein praktischen Rücksichten, nämlich wegen der Schwierigkeit der Beschaffung größerer Pankreatinmengen von den gebräuchlichen Versuchstieren, hat man offenbar von der Erfüllung der einen Bedingung, körpereigene Fermente zu benutzen, Abstand genommen. Aus diesem Grunde müßte man prinzipiell die bisher vorliegenden Untersuchungen lediglich als Vorarbeiten betrachten. Folgende Literaturübersicht möge jedoch beweisen, daß schon hierbei die Resultate wechselten und wenig vollständige waren.

Als erster unternahm es Achalme (7), Meerschweinchen durch intraperitoneale und subkutane Injektion von Schweinepankreatin zu immunisieren. Auf seine Versuchsanordnung soll noch weiterhin eingegangen werden, hier sei nur so viel gesagt, daß es ihm gelang, in dem Serum immunisierter Tiere den antitryptischen Titer gegen Schweinetrypsin maximal auf das Vierfache zu steigern. Gleichzeitig stellte er fest, daß die immunisierten Tiere gegen die Hautnekrosen geschützt waren, welche sich bei unvorbehandelten nach subkutaner Injektion der Pankreatinlösung einstellten. Auch sah er, daß das Serum vorbehandelter Tiere, mit Trypsin vermischt, normale Meerschweinchen gegen die lokale Nekrose wie gegen die Allgemeinvergiftung schützt.

v. Bergmann und Guleke (9a) gelang es, durch Vorbehandlung von Hunden mit subkutanen Injektionen von Grüblerschem Trypsin einen Schutz gegen die sonst tödlich verlaufende experimentelle Pankreasnekrose oder die sterile Implantation des Pankreas eines etwa gleichschweren Hundes in die Bauchhöhle zu erzeugen. Sie fanden im Blut solcher immuner Hunde ein wechselndes Verhalten des antitryptischen Titers. In einem Teil der Fälle war er erhöht, manchmal normal, manchmal aber auch herabgesetzt. Nach ihrer Ansicht besteht kein Zusammenhang zwischen der antitryptischen Wirkung und den Immunitätserscheinungen. Sie fassen deshalb die Immunität auch nicht im landläufigen Sinne auf, sondern lassen die Frage nach ihrer Natur unentschieden. Sie beziehen die Vergiftung, welche sie bei der experimentellen Pankreasnekrose und bei der Implantation von Pankreas in die Bauchhöhle sahen, nicht auf das Trypsin, sondern auf andere, noch unbekannte Substanzen. Eine Steigerung des antitryptischen Titers entsprechend der Immunisierungsdauer konnte ferner durch v. Bergmann und Bamberg (9b) nicht festgestellt werden; nach $2^1/_2$ Monaten Vorbehandlung von Hunden mit Trypsin Grübler fanden sie dieselbe Steigerung der Hemmungskraft des Serums, auf das Doppelte oder Dreifache, wie 24 Stunden nach der Implantation eines Pankreas oder nach einer einmaligen größeren Trypsingabe.

Die Angaben von v. Bergmann und Guleke wurden bestätigt durch Josef und Pringsheim (10). Auch sie kamen zu dem Ergebnis, daß es gelingt, durch Vorbehandlung mit Trypsin und Pankreassubstanz Hunde gegen die Implantation von sterilem Pankreasbrei in die Bauchhöhle zu schützen. Sie stellten ferner fest, daß diese Immunität sich nicht mit dem Serum passiv auf andere Tiere übertragen läßt. Auch sie glauben nicht in dem Trypsin allein die schädigende Ursache erblicken zu müssen.

Hier sind auch Versuchsergebnisse von Fischler (11) anzuführen, der feststellte, daß Hunde mit Eckscher Fistel schon einer sehr geringen komplizierenden Fettgewebsnekrose erliegen. Als anatomisches Substrat fand sich regelmäßig eine akute, hochgradige zentroacinöse Leberdegeneration. Der Befund erinnerte an den bei akuter gelber Leberatrophie. Wurde bei der Operation das Pankreas sorgfältig geschont, so blieben die Tiere am Leben. Behandelte er die Tiere mit Trypsin Grübler vor, so konnte er innerhalb 4—6 Tagen einen Schutz gegen die tödlich wirkende Lebernekrose erreichen, auch wenn das Pankreas absichtlich geschädigt war. Fischler deutet deshalb seine Befunde dahin, daß unter normalen physiologischen Vorgängen der Leber die Funktion der Fermentzerstörung zu-

kommt. Das durch Ecksche Fistel geschädigte Organ versagt in dieser Funktion, wodurch es zu den geschilderten Nekrosen und zum Tode kommt. Durch die Vorbehandlung mit Grüblerschem Trypsin wird also eine Immunität gegen die toxische Wirkung der Pankreasschädigung erzielt.

Jochmann und Kantorowicz (12) immunisierten Kaninchen mit Pankreatin und Leukocytenferment subkutan. Sie erhielten dabei eine erhebliche Steigerung der Hemmungswirkung, etwa bis auf das 30—60 fache. Die Steigerung war gegen beide Fermente gerichtet.

v. Eisler (13) fand bei der Immunisierung gegen Lab, Pepsin und Trypsin insofern eine spezifische Antifermentproduktion im Blut der behandelten Tiere, als Vorbehandlung mit Schweinelab nur eine Steigerung der hemmenden Kraft gegen Schweinelab hervorbrachte. Dasselbe Verhalten entwickelte sich nach Immunisierung mit Pepsin und Trypsin. Allerdings war die spezifische Hemmung nicht allzu stark, beim Lab etwa neunmal so stark als in der Norm, beim Trypsin und Pepsin noch weniger.

v. Dungern (14) berichtet über einige Beobachtungen von spezifischer Bakterienantifermentbildung. Er fand speziell, daß Staphylokokken im Blut ein spezifisches Antiferment hervorrufen, das auf beliebige andere Bakterienproteasen nicht eingestellt ist.

Dagegen gelang es Bergell und Schütz (15) nicht, auch nach einer Immunisierung von 5—6 Monaten Dauer, bei Kaninchen durch subkutane Vorbehandlung mit Pankreatin Rhenaniae Antitrypsinbildung zu erzielen. Ebenso fielen Versuche an Ziegen negativ aus, die über 7—8 Wochen ausgedehnt wurden.

Das gleiche negative Resultat hatte Hahn (16) an Ziegen und Kaninchen bei subkutaner Injektion von Dauerhefe; nur bisweilen konnte eine unbedeutende Steigerung der antitryptischen Kraft gegen die Endotryptase erreicht werden.

Landsteiner (17) erwähnt, daß er vergeblich versucht habe, beim Kaninchen Antitrypsin zu erhalten.

Die bisher zur Erzeugung von Immunantitrypsinen angestellten Immunisierungsversuche haben also nicht nur insofern zweifelhafte Resultate geliefert, als ein Teil der Versuche negativ ausgefallen ist, sondern auch die positiven Ergebnisse können nicht als klare und endgültige angesehen werden. Die erzielte Titersteigerung ist eine so geringe und unregelmäßige, daß sich ein Teil der Untersucher nicht dazu entschließen konnte, den nachweislichen Schutz als gegen das Trypsin gerichtet zu betrachten. Sie mußten folgerichtig auch die Giftwirkung nicht von dem Ferment allein abhängig machen. Eine erheblichere Titersteigerung, die man vielleicht mit der gewöhnlichen Antikörperproduktion in Parallele setzen könnte, haben nur Jochmann und Kantorowicz gesehen. Leider fehlt bei ihnen der Nachweis, daß auch ein entsprechender Schutz ihrer immunisierten Tiere gegenüber der Giftwirkung bestand.

Unsere Fragestellung war von vornherein von der der bisherigen

Untersucher verschieden. In früheren Experimenten hatten wir ja bereits festgestellt, daß eine einmalige Injektion von Pankreatin nach 3—4 Tagen einen Schutz verleiht, der sich aber nicht weiter erstreckt, als maximal auf die etwa doppelt letale Dosis. Es war dabei zugleich nachgewiesen, daß Wittepeptonvorbehandlung eine ganz gleichartige Resistenz gegenüber Pankreatinvergiftung gewährt, umgekehrt gelang es auch, durch Pankreatinvorbehandlung gegen Wittepepton zu schützen. Wir waren also davon überzeugt, daß in gewissem Sinne eine Pankreatinimmunität zu erzielen ist. Wir legten uns aber, auch mit Rücksicht auf die Ergebnisse früherer Untersucher, die Frage vor, ob die vermeintliche Immunität nicht gleichartig der sogenannten Peptonimmunität wäre, also eine unspezifische Resistenzsteigerung darstellte.

Bei der Wahl der Versuchsanordnung schien es uns zweckmäßig, Achalme zu folgen, dessen Resultate insofern am vollständigsten sind, als er die Existenz einer Trypsinimmunität sowohl durch den Reagenzglas- wie durch den Tierversuch erbracht zu haben meint. Achalme benutzte Extrakte aus Schweinepankreatin in 5%igen Lösungen, welche keimfrei filtriert waren. Er begann mit intraperitonealen Injektionen, weil dabei Hautnekrosen vermieden werden, die bei subkutaner Anwendung regelmäßig erfolgen. Er spritzte zunächst 5 ccm, am nächsten und übernächsten Tag 10 ccm ein, vom vierten Tag ab spritzte er subkutan. Er begann dabei mit 2 ccm und steigerte die Injektionsdosis jeden zweiten Tag um 2 ccm. Am zwölften Tag wurden 10 ccm gegeben, d. h. mehr als die doppelte bei dieser Applikationsweise tödliche Dosis. Damit war die Vorbehandlung abgeschlossen. Achalme hebt hervor, daß die Tiere sehr stark abmagerten und stuporös wurden. Das von Achalme gebrauchte Pankreatinpräparat war offenbar erheblich schwächer als das von uns verwendete Rinderpankreatin, 10 ccm seiner 5%igen Lösung riefen bei unvorbehandelten Meerschweinchen, intraperitoneal einverleibt, nur vorübergehend Stupor und Bauchdeckenspannung hervor, während von unserem Präparat schon etwa die Hälfte tödlich wirkte. Wir waren deshalb zu einer anderen Dosierung gezwungen. Wir begnügten uns außerdem nicht mit einer Immunisierungsdauer von 12 Tagen, sondern dehnten unsere Versuche bis zu 4 Wochen aus. Wir konnten uns aber bei unserer Fragestellung nicht mit einer einfachen Nachprüfung von Achalme begnügen, sondern wir bauten unsere Versuchsreihen noch weiter aus, wie es uns zur Entscheidung der Frage, ob echte Immunität oder unspezifische Resistenzsteigerung vorliegt, nötig erschien. Die Einzelheiten ergeben sich aus folgenden Tabellen.

Tabelle 5.

Einmalige Injektion von Rinderpankreatin intravenös (i. v.), intraperitoneal (i. p.) und subkutan (subk.). Titersteigerung nach 2—4 Tagen.

Meerschwein Nr.	Körpergewicht g	Immunisierung mit Rinderpankreatin 10%			Hemmungstiterwerte								
		Injizierte Menge in ccm	Erscheinungen	Zeit in Tagen	vor dem Versuch			nach dem Versuch			Titeränderung		
					Pankr. Rind	Pankr. Schwein	Pankr. Pferd	Pankr. Rind	Pankr. Schwein	Pankr. Pferd	Pankr. Rind	Pankr. Schwein	Pankr. Pferd
1	515	0,8 i. v.	Kollaps von 38,8 auf 35,1°	4	14,5	11	—	20,5	17	—	+ 6	+ 6	—
2	500	0,8 i. v.	Kollaps von 39,8 auf 36,4°	4	14,5	8	33,5	35	28	50,5	+ 20,5	+ 20	+ 17
3	565	0,9 i. v.	Kollaps von 39,2 auf 36,7°	4	12	—	31	15,5	—	38,5	+ 3,5	—	+ 7,5
4	580	0,9 i. v.	Kollaps von 38,6 auf 34,8°	4	10	6	30	18	12	39,5	+ 8	+ 6	+ 9,5
5	575	1,0 i. v.	Kollaps von 38,5 auf 33,2°	4	13,5	9,5	32	22	19,5	39,5	+ 9,5	+ 10	+ 7,5
6	475	2,5 i. p.	Kollaps von 39,1 auf 37,3°	4	5	6	—	10	10,5	—	+ 5	+ 4,5	—
7	565	2,5 i. p.	Temperatur von 38,6 auf 39,1°	4	7	6,5	—	10	3,5	—	+ 3	— 3	—
8	495	2,5 i. p.	Temperaturabfall von 38,4 auf 37,3°; Anstieg auf 39,6°	4	29	27	44,5	9	9	32,5	— 20	— 18	— 12
9	525	2,5 i. p.	Kollaps von 39,8 auf 36,9°; Anstieg auf 39,4°	4	19	18	35,5	12,5	5,5	32	— 6,5	— 12,5	— 3
10	610	4 subk.	Starke Nekrosenbildung	4	14	8,5	34,5	33	25	47,5	+ 14	+ 16,5	+ 13
11	530	1,5 i. v.	Kollaps von 38,8 auf 34,5°	2	19,5	14	39	20,5	15,5	46,5	+ 1	+ 1,5	+ 7,5

Tabelle 6.

Immunisierung mit Rinderpankreatin 6—16 Tage. i. p. = intraperitoneal; subk. = subkutan.

Meerschwein Nr.	Gewicht in g		Immunisierung mit Pankreatin (Rind) 10%			Zeitraum zwischen letzter Injektion u. 2. Blutentnahme in Tagen	Hemmungstiterwerte								
	vor der Behandlung	nach der Behandlung	Anfangsdosis in ccm	Maximale Dosis in ccm	Zeit in Tagen		vor der Behandlung			nach der Behandlung			Titeränderung		
							Pankr. Rind	Pankr. Schwein	Pankr. Pferd	Pankr. Rind	Pankr. Schwein	Pankr. Pferd	Pankr. Rind	Pankr. Schwein	Pankr. Pferd
1	355	335	1,5 i. p.	3,0 i. p.	6	0	24,5	11	—	31,5	24,5	—	+ 7	+ 13,5	—
2	355	275	1,5 i. p.	3,0 i. p.	9	3	12	14	20,5	28,5	25,5	50	+ 16,5	+ 11,5	+ 29,5
3	350	340	1,5 i. p.	3,0 i. p.	11	2	13,5	9,5	18	29,5	22,5	44	+ 16	+ 13,5	+ 26
4	395	315	1,5 i. p.	3,0 i. p.	11	2	27	20,5	28	31,5	23	48,5	+ 4,5	+ 3,5	+ 20,5
5	385	475	1,5 i. p.	3,0 i. p.	12	3	34	14	41,5	23,5	16	37,5	— 10,5	+ 2	— 4
6	400	355	1,5 i. p.	3,0 i. p.	12	3	34	15	43,5	34,5	26,5	50	+ 0,5	+ 11,5	+ 6,5
7	385	310	1,5 i. p.	3,0 i. p.	13	4	18	6,5	15	23	17	40,5	+ 5	+ 11,5	+ 25,5
8	370	370	1,5 i. p.	3,0 i. p.	13	4	12	10	17,5	29,5	24	49	+ 17,5	+ 14	+ 31,5
9	610	605	1 i. p.	1,5 subk.	16	2	13,5	8	19,5	26,5	16	40	+ 13	+ 8	+ 20,5
10	630	675	1 i. p.	1,5 subk.	16	2	17	10,5	23	18	8,5	25	+ 1	— 2	+ 2
11	635	625	1 i. p.	2,0 subk.	16	2	18,5	11	28,5	24,5	15	—	+ 6	+ 4	—
12	615	675	1 i. p.	2,0 subk.	16	2	16,5	8,5	22,5	19,5	—	32	+ 3	—	+ 19,5
13	610	595	1 i. p.	2,0 subk.	16	2	13,5	6	—	22,5	13,5	—	+ 9	+ 7,5	—
14	615	650	1 i. p.	2,0 subk.	16	2	16,5	8,5	24	25	—	37,5	+ 8,5	—	+ 13,5
15	530	580	1 i. p.	1,5 subk.	16	2	12,5	5,5	—	19	7,5	—	+ 6,5	+ 2	—
16	615	605	1 i. p.	1,5 subk.	16	2	13	—	22,5	20,5	—	31,5	+ 7,5	—	+ 9

Tabelle 7.

Immunisierung mit Rinderpankreatin 21—31 Tage. i. p. = intraperitoneal; subk. = subkutan.

Meerschwein Nr.	Gewicht in g		Immunisierung mit Pankreatin (Rind) 10%			Zeitraum zwischen letzter Injektion u. 2. Blutentnahme in Tagen	Hemmungstiterwerte								
	vor der Behandlung	nach der Behandlung	Anfangsdosis in ccm	Maximale Dosis in ccm	Zeit in Tagen		vor der Behandlung			nach der Behandlung			Titeränderung		
							Pankr. Rind	Pankr. Schwein	Pankr. Pferd	Pankr. Rind	Pankr. Schwein	Pankr. Pferd	Pankr. Rind	Pankr. Schwein	Pankr. Pferd
1	325	250	0,8 i. p.	2 i. p.	21	1	19,8	21,5	—	22,5	25,5	—	+ 2,7	+ 4,0	—
2	350	300	1,5 i. p.	2,5 i. p.	24	5	18,0	20,5	—	35,5	37	—	+ 17,5	+ 16,5	—
3	610	470	1 i. p.	3,0 subk.	24	2	13,5	6	21	30	16,5	—	+ 16,5	+ 10,5	—
4	630	585	1 i. p.	3,5 subk.	25	1	17	10,5	23	22	13	38	+ 5	+ 3,5	+ 15
5	615	565	1 i. p.	4,0 subk.	28	2	16,5	8,5	—	28	17,5	—	+ 12,5	+ 9	—
6	370	375	0,8 i. p.	3 i. p.	28	4	18	20	—	25	25,5	—	+ 7	+ 5,5	—
7	395	395	0,8 i. p.	3 i. p.	28	2	—	21	29,5	—	27,5	41,5	—	+ 6,5	+ 12
8	300	305	0,8 i. p.	3 i. p.	28	3	19,4	28	—	21	24	—	+ 1,6	− 4	—
9	320	350	1,5 i. p.	4,5 i. p.	28	1	—	17	32,5	—	28	44	—	+ 11	+ 11,5
10	280	360	1,5 i. p.	4,5 i. p.	28	1	—	19,5	34,5	—	34	51	—	+ 14,5	+ 16,5
11	445	515	1,5 i. p.	1 subk.	28	1	34	14	41,5	20	17,5	35,5	− 14	+ 3,5	− 6
12	635	550	1,0 i. p.	4,0 subk.	29	3	18,5	11	—	25,5	19,5	—	+ 7	+ 8,5	—
13	600	575	1,0 i. p.	4,0 subk.	31	5	13,5	8	19,5	19	8	30,5	+ 5,5	0	+ 11
14	605	540	1,0 i. p.	4,0 subk.	31	5	12,5	5,5	23	15	0,5	24,5	+ 2,5	− 5	+ 1,5

Tabelle 8.

Einmalige Injektion von Wittepepton intraperitoneal (i. p.).
Titersteigerung nach 4 Tagen.

Meerschwein Nr.	Gewicht g	Immunisierung			Hemmungstiterwerte					
		Injizierte Menge Wittepepton 10%	Erscheinungen	Zeit Tage	vor dem Versuch		nach dem Versuch		Titeränderung	
					Pankr. Rind	Pankr. Schwein	Pankr. Rind	Pankr. Schwein	Pankr. Rind	Pankr. Schwein
1	510	5 ccm i. p.	Temperatur von 37,2° bis 38,5°	4	10	—	20	—	+ 10	—
2	510	5 ccm i. p.	Kollaps von 38° auf 34,6°	4	9,5	—	15	—	+ 5,5	—
3	550	5 ccm i. p.	Temp. zwischen 37,7° u. 38,4°	4	—	15	—	20,5	—	+ 5,5
4	530	7 ccm i. p.	Temperatur von 38,7° auf 40,2°	4	—	15,5	—	21	—	+ 5,5
5	565	7 ccm i. p.	Kollaps von 38,4° auf 35,4°	4	—	14	—	21	—	+ 7

Wir begannen die Immunisierung wie Achalme mit einer intraperitonealen Injektion. Bei einem Teil der Fälle wurde diese Applikationsweise beibehalten (vgl. Maximaldosis) unter allmählicher Steigerung bis zu der angegebenen maximalen Dosis. In anderen Versuchen gingen wir nach ein- bis zweimaliger intraperitonealer Injektion zur subkutanen über. Wir begannen hierbei im allgemeinen mit einer niedrigeren Dosis und stiegen wieder allmählich zur Höchstdosis an. Die Injektionen wurden bei den intraperitoneal behandelten Tieren alle Tage vorgenommen. Wir hatten aber bei diesem größeren Intervall so viel Tierverluste, daß wir später jeden zweiten Tag spritzten, ohne daß übrigens die endgültigen Resultate irgendwie geändert wurden. Die Zeit zwischen der letzten Injektion und der Blutentnahme zur Bestimmung der immunisatorischen Titersteigerung variierten wir absichtlich zwischen 1 und 5 Tagen, wie man sieht ohne prinzipielle Abweichung in den Ergebnissen. Wir wollten damit dem Einwand begegnen, daß wir bei einer zu frühen Entnahme vielleicht in das Stadium der sogenannten negativen Phase kamen. Um uns über die Artspezifität der in Frage kommenden Antikörperbildung zu unterrichten, titrierten wir bei Vorbehandlung mit Rinderpankreatin zugleich gegen Schweine- und Pferdepankreatin aus.

Aus den Tabellen geht hervor, daß bereits nach 4 Tagen eine Steigerung des antitryptischen Titers vorhanden ist, welche in ihrer

Größe kaum hinter der zurücksteht, die nach einer wochenlang fortdauernden Immunisierung zu erzielen ist. Die Titersteigerung ist unbedeutend, sie erreicht maximal etwa das Doppelte der Norm. Sie ist ferner inkonstant, gelegentlich kommt sogar an Stelle einer Steigerung eine Titerherabsetzung zur Beobachtung. Es fehlt weiterhin die Artspezifität, nicht selten wurde gegen eins der nicht zur Vorbehandlung verwendeten Trypsine eine stärkere Titersteigerung erzielt, wie gegen das verwendete Rindertrypsin. Auch bei diesen Immunisierungsversuchen kehrt die Übereinstimmung zwischen Trypsin- und Wettepeptonwirkung wieder. Auch nach Wittepeptoninjektion fanden wir, wie früher bereits Pfeiffer und K. Meyer, eine Titersteigerung, die quantitativ der nach Pankreatininjektion erzielten entspricht.

Die Schutzwirkung, welche man schon nach einer einmaligen Injektion von Pankreatin oder Wittepepton am 4. Tage nachweisen kann, und deren Größe, wie wir in früheren Untersuchungen feststellten, unbedeutend ist und sich maximal etwa auf das Doppelte der tödlichen Dosis erstreckt, stieg ebenso wie der Titer im Laufe der Immunisierung nicht mehr nachweislich an. Im Gegenteil entwickelte sich eine Überempfindlichkeit, die sich etwa vom 10. bis 12. Tage ab recht störend bemerkbar machte. Die Tiere reagierten dann sehr häufig auf Gaben von Pankreatin, die sie vorher gut vertragen hatten, so schwer, daß uns eine ganze Reihe davon im chronischen Kollaps zugrunde ging. Es liegt hierbei offenbar echte Anaphylaxie gegenüber dem Eiweiß des Pankreatinpräparates vor. Vielleicht beruht auf dieser Versuchsstörung die doch etwas auffallende Tatsache, daß Achalme sich mit einer Immunisierungsdauer von 12 Tagen begnügte und es nicht versuchte, durch eine längere Vorbehandlung die erzielte schwache Immunitätsreaktion zu verstärken.

Auch die Immunisierungsversuche mit Trypsin führen also zu dem Ergebnis, daß eine echte Antikörperbildung nicht zustande kommt. Allerdings stellt sich eine Erhöhung des antitryptischen Titers ein, doch ist sie nach einer einmaligen Injektion und nach 4 Tagen bereits ebenso stark, als nach einer fortgesetzten Immunisierung von 4 Wochen Dauer. Sie weist keine Artspezifität auf und läßt sich auch durch Einführung eines nicht fermentativ wirkenden Körpers hervorbringen. Mit dieser Titersteigerung geht zwar eine nachweisliche Erhöhung der Resistenz gegenüber dem Trypsin Hand in Hand, doch erstreckt sich diese Resistenz auch auf das Wittepepton. Unsere anfängliche Vermutung, daß wir es bei der sogenannten immunisatorischen Antitrypsinbildung mit einer unspezifischen Resistenzsteigerung zu tun haben, ließ sich also experimentell

begründen. Die Trypsinimmunität gehört demnach nicht in den Rahmen der immunisatorischen Vorgänge im landläufigen Sinne, sie ist unter jene unspezifischen Resistenzerscheinungen einzureihen, wie sie nach Überstehung des anaphylaktischen Shocks, nach einer Vergiftung mit artfremdem Serum, mit Wittepepton, Methylguanidin, Ergamin und anderen Eiweißspaltprodukten bereits festgestellt und beschrieben sind. Es liegt uns natürlich fern, wenn wir die Antikörpernatur der Serumhemmung leugnen, damit in Abrede zu stellen, daß der antitryptischen Kraft des Serums und ihrer reaktiven Steigerung überhaupt eine physiologische Bedeutung zukommt. Es ist vielmehr nur unsere Absicht, eine genauere Definition des bisher unklaren Begriffs der Antitrypsinwirkung zu liefern.

Literatur.

1. Kirchheim, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. 66, 71, 73, 74. — 2. Kämmerer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 103, S. 341, 1911. — 3. Marcus, Berl. klin. Wochenschr. Nr. 4, S. 157, 1909. — 4. Kirchheim, Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. Bd. 66, S. 31, Bd. 74, S. 375. — 5. Müller u. Pinkus, Biochem. Zeitschr. Bd. 61, S. 338, 1914. — 6. H. Pfeiffer u. Jarisch, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Ther. Bd. 16, S. 39, 1913. — H. Pfeiffer u. de Crinis, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Ther. Bd. 17, S. 459, 1913. — 7. K. Meyer, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Ther. Bd. 19, S. 179, 1913. — 8. Achalme, Annales de l'Institut Pasteur 1901. — 9a. v. Bergmann u. Guleke, Münch. med. Wochenschr. Nr. 32, S. 1673, 1910. — 9b. v. Bergmann u. Bamberg, Berl. klin. Wochenschr. Bd. 30, 1908. — 10. Joseph u. Pringsheim, Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd. 26, Heft 2, 1913. — 11. Fischler, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 100, S. 329, 1910; ebenda Bd. 103, S. 165, 1911. Verhandl. d. deutsch. Kongr. f. inn. Med. 29. Kongr. S. 566, 1912. — 12. Jochmann u. Kantorowicz, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66, S. 153, 1908. Münch. med. Wochenschr, Nr. 14, S. 728, 1908. — 13. v. Eisler, Sitzungsber. d. Wiener Akademie Bd. 114, Abt. 3, S. 119, 1905. — 14. v. Dungern, Münch. med. Wochenschr. Nr. 32, S. 1040, 1898. — 15. Bergell u. Schütz, Zeitschr. f. Hygiene Bd. 50, S. 305, 1905. — 16. Hahn, Münch. med. Wochenschr. Nr. 50, 1903. — 17. Landsteiner, Zentralbl. f. Bakteriologie I, 27, S. 357, 1900.

XXVIII.

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München.
(Direktor: Prof. Dr. M. Borst.)

Chemische und morphologische Untersuchungen über die Bedeutung des Cholesterins im Organismus.

Von
Dr. L. Wacker und Dr. W. Hueck.

VII. Mitteilung[1]).

Über die Beziehung der Nebenniere zum Kohlehydrat- und Cholesterin-Stoffwechsel.

Von
Med.-Prakt. Otto Kosch.

Seit Brown Séquard im Jahre 1856 zur Erforschung der Nebennierenfunktion die ersten Exstirpationsversuche vornahm, ist auf diesem Gebiete außerordentlich viel experimentell gearbeitet worden; um so mehr nimmt es daher wunder, daß über das wichtigste Ergebnis der ersten Arbeiten, die die Lebenswichtigkeit dieser Organe betonten, gegenwärtig immer noch die Meinungen verschieden sind. So spricht z. B. Kahn[2]) von der unbegrenzten Lebensdauer der Kaninchen nach beiderseitiger Nebennierenexstirpation und behauptet, daß diese Tiere die zweizeitige Exstirpation bei genügender Operationstechnik dauernd überstehen. Auch über den Kohlehydratstoffwechsel

1) Diese Arbeit wurde im Oktober 1913 abgeschlossen. Ihre Drucklegung schoben wir hinaus, da wir sie im Zusammenhang mit weiteren Arbeiten über unser obiges Thema in diesem Sommer vornehmen wollten. Der Kriegsausbruch hindert uns daran. Wir müssen daher die vorliegende Arbeit ohne die inzwischen notwendigen Ergänzungen bezüglich Literatur usw. veröffentlichen lassen, und hoffen, dies später nachholen zu können. Wacker und Hueck.

2) Pflügers Archiv Bd. 140, 1911, S. 209.

gehen die Meinungen noch insofern auseinander, als von Porges[1]) und Schwarz[2]) ein deutlicher Glykogenschwund konstatiert wird, während von anderen Autoren, Frank und Isaak[3]), Kahn und Starkenstein[4]), dieser in Abrede gestellt wird. Die für diesen Widerspruch von Kahn und Starkenstein gegebene Erklärung, daß sich Kaninchen anders verhalten wie Hunde und Ratten, erscheint wenig befriedigend. Diese sich widersprechenden Angaben einerseits, und sodann die von Wacker und Hueck[5]) gemachte Beobachtung, daß nach Cholesterinfütterung die Nebennieren hypertrophieren, haben mich veranlaßt, eine Reihe von Versuchen in dieser Richtung anzustellen.

Meine Versuche erstrecken sich auf mehr als 50 Tiere, und zwar beschränkte ich mich, abgesehen von einigen Untersuchungen an Katzen und Meerschweinchen, nur auf Kaninchen. Auf Grund dieser Versuche nun bin ich in der Lage, zunächst über die äußeren Erscheinungen epinephrektomierter Kaninchen folgendes mitzuteilen:

Nach Entfernung einer Nebenniere zeigt das Tier einige Stunden nach der Operation äußerlich ein völlig normales Verhalten. Es nimmt Nahrung zu sich und unterscheidet sich in keiner Weise von einem gesunden Tier; doch sinkt das Körpergewicht ständig bis etwa 1 Woche nach der Operation, worauf das Tier wieder an Gewicht zunimmt und bald sein Anfangsgewicht erreicht hat. Bei einer zweiten Operation, oder nach Tötung eines solchen Tieres bemerkte ich stets eine Hypertrophie der zweiten Nebenniere, sofern das Tier längere Zeit nach dem ersten Eingriff am Leben blieb. Diese kompensatorische Hypertrophie hebt Biedl[6]) als Beweis dafür hervor, daß die Unschädlichkeit der Exstirpation einer Nebenniere nicht auf der funktionellen Bedeutungslosigkeit des Organs beruht, sondern daß der Ausfall durch die vermehrte Leistung der anderen Nebenniere gedeckt wird. Nach Exstirpation beider Nebennieren erholt sich das Tier von den Nachwirkungen der Narkose und der Operation ebenfalls bald so vollständig, daß sein äußeres Verhalten ein Abweichen von der Norm nicht erkennen läßt. Kurz vor dem Tode jedoch tritt eine auffallende Muskelschwäche ein, der Kopf wird beim Sitzen auf den Boden gestützt, der Gang wird wankend und unsicher, die Freßlust ist gänzlich geschwunden. Schließlich stellen sich schlaffe Paresen der Extremitäten ein, und das Tier stirbt meist unter klonischen Krämpfen, die ich oft so heftig auftreten sah, daß das Tier mit großer Gewalt an die Wände des Käfigs geworfen wurde. Bei diesen Erscheinungen konnte ich stets ein rasches Sinken der Körpertemperatur und oft profuse Diarrhöen beobachten.

---

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 70, 1910, S. 243.
2) Pflügers Arch. Bd. 134, 1910, S. 259.
3) Verhandlgn. d. 26. Kongr. f. inn. Med. 1909, S. 432.
4) Pflügers Arch. Bd. 139, 1911, S. 181.
5) dieses Archiv Bd. 74, 1913, S. 416.
6) Innere Sekretion, II. Aufl. Berlin-Wien 1913.

Was die Lebensdauer der nebennierenlosen Kaninchen betrifft, so kann ich aus meinen Versuchen folgenden, auf den ersten Blick sehr merkwürdigen Befund erheben:

Die Kaninchen der ersten (21) Versuche lebten mit einer Ausnahme alle bedeutend länger, als die Tiere bei meinen späteren Versuchen. Die einzeitig beider Nebennieren beraubten Tiere lebten im Durchschnitt 3 Tage. Die zweizeitig operierten Tiere wurden nach mehrtägiger Lebensdauer zum Zweck chemischer Blut- und Organanalysen getötet; einige jedoch, am Leben gelassen, starben ungefähr erst nach 8 Tagen; einzelne lebten mehrere Wochen, worauf auch sie, ohne daß bei ihnen irgendwelche Ausfallserscheinungen bemerkt werden konnten, entblutet wurden. Diese Versuche schienen also die Ansichten jener Autoren zu bestätigen, die annehmen, daß zweizeitig operierte Tiere auch ohne Nebennieren am Leben bleiben können. Die vorher erwähnte Ausnahme bezieht sich auf ein Kaninchen, das nach einzeitiger Nebennierenexstirpation bereits 9 Stunden nach der Operation starb, unter den oben angeführten Erscheinungen, ohne daß makroskopisch eine besondere Todesursache bei der Obduktion festgestellt werden konnte.

Anders aber gestaltete sich, was die Lebensdauer anbelangt, das Ergebnis bei meinen späteren Versuchsreihen. Die einzeitig epinephrektomierten Kaninchen lebten im Durchschnitt nur 9 Stunden, während bei den zweizeitig operierten Tieren die Lebensdauer nur auf 2 Tage nach der Operation verlängert war, obwohl die Exstirpation der zweiten Niere teils mehrere Wochen, teils mehrere Monate nach dem ersten Eingriff erfolgte. Dabei ist zu bemerken, daß die Kaninchen einige Zeit nach der Operation sich wie normale Tiere verhielten und erst kurz vor dem Tode die vorher beschriebenen Ausfallserscheinungen zeigten. Ein pathologischer Befund konnte makroskopisch bei der Sektion nicht erhoben werden. Über die mikroskopischen Untersuchungen soll an einer anderen Stelle berichtet werden. Auch in dieser zweiten Versuchsreihe ist eine Ausnahme zu erwähnen, die darin besteht, daß ein einzeitig operiertes Kaninchen 3 Wochen lang lebte und sich von einem normalen Tiere nur dadurch unterschied, daß sein Gewicht ständig abnahm.

Diese verschiedenen Ergebnisse hinsichtlich der Lebensdauer nebennierenloser Kaninchen liegen, wie aus der Art und Weise der Exstirpation hervorgeht, in der Operationsmethodik begründet. Jeder, der sich mit Nebennierenexstirpationen bei Kaninchen befaßt hat, weiß, daß die Hauptschwierigkeit in dem restlosen Entfernen der rechten Nebenniere liegt. Dieses Organ ist nämlich meist mit breiter Basis mit der Wand der Vena cava inferior verwachsen, so daß man entweder Gefahr läuft, die dünne Venenwand bei möglichst radikaler Operation einzureißen, oder aber es werden aus Furcht vor dieser zur Verblutung führenden Verletzung einzelne kleinste Organteilchen an der Verwachsungsstelle mit der Venenwand zurückgelassen. Ich suchte nun bei meinen ersten 21 Versuchen die völlige Exstirpation der rechten Nebenniere auf dem Wege zu erreichen, daß ich das Organ stückweise entfernte und die der Venenwand anhaftenden Partikelchen mit $AgNO_3$ verätzte. Bei den darauffolgenden Versuchen vervollkommnete und beschleunigte ich die Operation dadurch, daß ich mit

einer Hämorrhoidalklemme die rechte Nebenniere zugleich mit der ihr anhaftenden Venenwand abklemmte und nach sorgfältiger Ligatur das Organ in toto und zugleich das mit ihm verwachsene Stück Cavawand abtrug. An der Unterbindungsstelle wurde die Vena cava auf diese Weise wohl etwas verengt, doch blieb sie gut durchgängig, und nur einmal konnte eine Thrombose der unteren Hohlvene an der Ligaturstelle beobachtet werden. Die rechte Nebenniere aber war, wovon ich mich stets überzeugen konnte, auf diese Weise mit der Kapsel und der anliegenden Venenwand in toto entfernt. Es dürfte demnach wohl keinem Zweifel unterliegen, daß die Tiere der ersten Versuchsreihe nur deshalb länger die Nebennierenexstirpation überlebten, weil das Organ nicht restlos entfernt war. Was in der Tat die später erfolgte mikroskopische Untersuchung der Operationsstelle jedesmal bestätigen konnte. Auch kann angenommen werden, daß durch das stückweise Entfernen bei der Brüchigkeit und der weichen Konsistenz der Nebennierensubstanz einzelne Partikelchen und mit ihnen auch Organsekret in der Bauchhöhle zurückgelassen wurden. Daß schon dadurch das Leben epinephrektomierter Tiere verlängert werden kann, glaube ich aus einem Versuche entnehmen zu können, der darin bestand, daß ich einem Kaninchen, dem einzeitig die Nebennieren in toto entfernt wurden, einen Teil der Nebennierensubstanz, in physiologischer Kochsalzlösung verrieben, nach beendigter Operation in die Bauchhöhle goß; dieses Kaninchen starb erst nach 30 Stunden, lebte etwa also 22 Stunden länger als die nicht in dieser Weise behandelten Tiere.

Ich komme nun noch auf die beiden Versuchstiere zurück, die sich in bezug auf ihre Lebensdauer von den auf die gleiche Weise operierten Tieren wesentlich unterschieden. Es war dies ein Kaninchen, das, wie oben erwähnt, nach einzeitiger Operation nur 9 Stunden lebte, während die anderen einzeitig operierten Kaninchen der gleichen Versuchsreihe durchschnittlich 2 Tage am Leben blieben. Wie schon bemerkt, fand sich bei der Sektion makroskopisch kein pathologischer Befund, nur fiel eine intensive Verätzung der Wundstelle, die durch Exstirpation der rechten Nebenniere entstanden war, auf. Nach den Ergebnissen der zweiten Versuchsreihe läßt es sich erklären, daß die Verätzung der zurückbleibenden Nebennierenreste so ausgiebig geschah, daß diese Operation einer restlosen Exstirpation gleichkam. Die zweite Ausnahme stellte, wie schon erwähnt, einen Versuch dar, bei dem ein Kaninchen nach einzeitiger Nebennierenexstirpation 3 Wochen lang lebte, obwohl die Organe in toto entfernt waren. Bei der Sektion fand sich jedoch beiderseits neben den Ovarien ein stecknadelkopfgroßer Interrenalkörper, der das Leben des Tieres um 21 Tage verlängerte.

Nach diesen Beobachtungen darf ich wohl aus meinen Versuchen den Schluß ziehen, daß Kaninchen nach völliger Entfernung der Nebennieren, sofern nicht akzessorische Nebennieren bestehen, in kurzer Zeit zugrunde gehen, einzeitig operierte Tiere in etwa 9 Stunden, zweizeitig operierte spätestens nach 2 Tagen. Dieser Befund deckt sich auch

mit den Angaben von Strehl und Weiß[1]), H. Freund und Fritz Marchand[2]) u. a. Es kann also die längere oder gar »unbegrenzte« Lebensdauer von Kaninchen nach Nebennierenexstirpation nur damit erklärt werden, daß entweder die Operationsmethodik bei diesen Versuchen nicht einwandfrei war, oder aber, daß durch Vorhandensein akzessorischer Nebennieren das Leben der Tiere verlängert wurde. Biedl findet diese Gebilde in 15—20% der Fälle bei Kaninchen. Ich konnte sie nur in 5% bei meinen Versuchen konstatieren, doch glaube ich annehmen zu dürfen, daß die Art der Ernährung der Tiere für das Auftreten dieser Interrenalkörper von großer Bedeutung ist. Ich habe nämlich bei drei längere Zeit mit Traubenzucker gefütterten Kaninchen in zwei Fällen akzessorische Nebennieren gefunden, und bei vier mit Cholesterin gefütterten Kaninchen konnte ich diese Gebilde in allen Fällen paarig nachweisen.

Diese kurze Lebensdauer der nebennierenlosen Kaninchen bedeutet für die Untersuchung etwaiger Stoffwechselstörungen nach Nebennierenexstirpation ein großes Hindernis; denn Untersuchungen, die bald nach der Epinephrektomie angestellt werden, können, wie verschiedentlich nachgewiesen wurde, wegen der Schwere des Eingriffes und wegen der stattgefundenen Narkose große Fehlerquellen in sich bergen, während andererseits Untersuchungen sub finem vitae ebenfalls als nicht einwandfrei angesehen werden können.

Nachdem aus diesen Gründen die überraschenden Ergebnisse von Porges (a. a. O.) über den Glykogenschwund bei nebennierenlosen Hunden von Kahn und Starkenstein (a. a. O.) als nicht stichhaltig erklärt wurden, nahm die gleichen Untersuchungen Schwarz[3]) an der Ratte vor, die durch das Vorhandensein akzessorischer Nebennieren wochen- und monatelang die Epinephrektomie überleben. Das Ergebnis seiner Untersuchungen bestand darin, daß in der Leber nebennierenloser Ratten das Glykogen entweder vollständig oder bis auf ganz geringe Spuren verschwunden ist, und zwar ist, wie seine Versuche zeigen, diese Störung der Glykogenie keine Teilerscheinung des allgemeinen Marasmus der Tiere, sondern muß, wie Schwarz nachdrücklich hervorhebt, als spezifische Ausfallserscheinung nach Exstirpation beider Nebennieren angesehen werden. Als nun Schwarz durch diesen Glykogenmangel das Ausbleiben der Zuckerstichglykosurie bei nebennierenlosen Tieren erklärte, stellte auch Kahn und Starkenstein (a. a. O.) diesbezügliche Versuche an, auf Grund deren sie den Glykogenschwund bei der epinephrektomierten Ratte und Hund bestätigten, jedoch behaupteten, daß sich das nebennierenlose Kaninchen anders verhalte, da sie nach Nebennierenexstirpationen bei

1) Pflügers Archiv Bd. 86, 1901, S. 107.
2) Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 72, 1913, S. 56.
3) Pflügers Archiv Bd. 134, 1910, S. 259.

diesen Tieren Glykogen in normaler Menge nachweisen konnten. Erscheint es schon sonderbar, daß in dieser wichtigen Stoffwechselstörung die Tierarten sich so verschieden verhalten sollen, so ist es noch befremdender, daß diese Behauptung nur auf zwei Versuche gestützt ist, von denen der eine schon insofern nicht einwandfrei ist, als bei der Obduktion an Stelle der linken Nebenniere ein Epithelkörper und in dessen Umgebung chromaffines Gewebe gefunden wurde. Bedenkt man ferner, daß das erste Tier 11 Monate, das zweite 9 Monate nach der zweiten Nebennierenexstirpation bei völliger Gesundheit getötet wurden, so kann nach obigen Ausführungen nur angenommen werden, daß die Nebennieren nicht völlig entfernt waren. Sollte aber versucht werden, die lange Lebensdauer dieser Tiere durch Vorhandensein besonders funktionskräftiger akzessorischer Nebennieren zu erklären, so wird man sich wohl kaum der Vermutung verschließen können, daß in so langer Zeit das kompensatorisch bei Nebennierenausfall vikariierend eintretende Gewebe bereits so vollkommen die Nebennierenfunktion übernommen hat, daß diese Tiere nicht mehr für derartige Untersuchungen in Betracht kommen.

Um nun den Glykogengehalt der Leber bei nebennierenlosen Kaninchen gut zu untersuchen, konnte ich den Umstand nicht als störend betrachten, daß ich bei meinen Exstirpationsversuchen anfangs Tiere bekam, deren Leben durch zurückgelassene Nebennierenreste mehrere Tage verlängert wurde. Von einer Anzahl in dieser Richtung angestellter Untersuchungen, die nach der von Pflüger angegebenen Methode vorgenommen wurden, seien nur einige angeführt.

Versuch	Körpergewicht	Operationsweise	Lebensdauer	Leberglykogen	Muskelglykogen
12	2000 g	zweizeitig 4. VII. 25. VII.	3 Tage	0,003 %	—
11	2200 »	zweizeitig 3. VII. 31. VII.	8 »	Spuren	0,097 %
19	2070 »	einzeitig	5 »	0	—

Als ich später auch bei den Kaninchen, bei welchen die Totalexstirpation der Nebennieren ohne Zurückbleiben von Organresten vorgenommen wurde, die Leber auf Glykogen untersuchte, ergab sich, daß alle diese Tiere noch einen gewissen Glykogenvorrat aufwiesen, und zwar verhielt sich die in der Leber gefundene Glykogenmenge umgekehrt proportional der Lebensdauer der Tiere. Von sieben derartigen Versuchen sollen an dieser Stelle drei angegeben werden:

Versuch	Körper-gewicht	Operations-weise	Lebens-dauer	Leber-glykogen
33	2710 g	einzeitig	$3^1/_2$ Stdn.	7 %
29	2510 »	»	8 »	5,17 »
32	2920 »	»	30 »	0,40 »

Der etwas hohe Glykogenwert des Tieres 33 ist hier wohl als Glykogenbildung infolge der Narkose zu deuten. Die längere Lebensdauer von Tier 32 wurde dadurch erreicht, daß dem Tiere post operationem eine Aufschwemmung von Nebennierensubstanz in die Bauchhöhle gegossen wurde. Diese Untersuchungen sprechen wohl unzweideutig dafür, daß der Glykogengehalt der Leber nach Nebennierenexstirpationen bei Kaninchen ebenso wie auch bei Hunden und Ratten schwindet, und zwar um so mehr, je später die durch die Exstirpationen bedingten Ausfallserscheinungen auftreten. Der Versuch 11 zeigt ferner noch, daß das Muskelglykogen nicht in gleicher Weise abnimmt, wie das Glykogen der Leber. Von weiteren Untersuchungen konnte Abstand genommen werden, da ja auch Porges (a. a. O.) bei seinen Versuchen stets noch genügende Mengen Muskelglykogen nachweisen konnte, während das Leberglykogen schon völlig erschöpft war.

Wenn nun die Angabe von Kahn und Starkenstein nicht mehr zu Recht besteht — nämlich, daß die Leber nebennierenloser Kaninchen glykogenhaltig sei —, so glaube ich, daß überhaupt die Ansicht von der Bedeutung der Nebenniere für den Zuckerstich hinfällig ist.

Der Umstand, daß bei Kaninchen nach Totalexstirpation der Nebennieren bereits der Tod eintritt, bevor der ganze Glykogenvorrat verbraucht ist, spricht für die Annahme, daß die epinephrektomierten Tiere nicht an Glykogenmangel zugrunde gehen. Erwähnen möchte ich noch, daß ich bei Zufuhr von Traubenzucker nach der Nebennierenexstirpation trotz einer Lebensdauer von $1—1^1/_2$ Tagen noch reichlichen Glykogenvorrat in der Leber nachweisen konnte. Die gleiche Beobachtung machte auch Schwarz an der nebennierenlosen Ratte und kommt auf Grund weiterer Versuche zu der Anschauung, daß dem Glykogenschwund eine Störung in der Glykogenbildung zugrunde liegt. Kahn und Starkenstein behaupten nämlich, daß der zentrale Reiz des Zuckerstiches eine Ausschüttung des Adrenalins aus der Nebenniere bewirke, das seinerseits durch Erregung der sympathischen Nervenendigungen in der Leber die Hyperglykämie und damit Glykosurie erzeuge, und sie stützen sich dabei auf die

mikroskopische Beobachtung, daß der Zuckerstich bei Kaninchen eine hochgradige Veränderung des Nebennierenmarkes zur Folge hat. Besonders die Chromierbarkeit des Markes soll geringer werden, was ein sichtbares Zeichen einer stürmischen Adrenalinabfuhr wäre. Nun hat aber Jarisch[1]) neuerdings durch seine Versuche gezeigt, daß diese Nebennierenmarkveränderungen nicht durch den Zuckerstich an sich, sondern durch die operativen Maßnahmen bedingt sind. Ferner konnten Trendelenburg und Fleischhauer[2]) nachweisen, daß nach der Piqûre keine Blutdrucksteigerung, die für das Auftreten einer Hyperadrenalinämie spräche, beobachtet werden kann. Endlich kann durch den nach den vorliegenden Versuchen bewiesenen Glykogenschwund bei nebennierenlosen Kaninchen die Unwirksamkeit des Zuckerstichs vollauf erklärt werden, fand ja doch auch schon Claude Bernard, daß der Erfolg des Zuckerstiches vom Ernährungszustand des Versuchstieres wesentlich abhängt und besonders an einen gewissen Glykogenreichtum in der Leber gebunden ist. Nach diesem Stand der Dinge ist also wohl der Schluß zu ziehen, daß die obige Theorie von Kahn und Starkenstein jeglicher Stütze entbehrt[3]).

Nachdem jetzt der bei nebennierenlosen Tieren bestrittene Glykogenschwund nachgewiesen war, lag die Vermutung nahe, daß auch die Abnahme des Blutzuckers bei diesen Tieren nach Nebennierenexstirpationen mit Unrecht in Abrede gestellt wird.

So fand zwar Nishi[4]) nach einzeitiger Nebennierenexstirpation beim Kaninchen normale Blutzuckerwerte, doch ist bei diesen Untersuchungen zu bemerken, daß sie sämtlich 4 Stunden 50 Minuten nach der Operation vorgenommen wurden, wo also der Einfluß der Narkose zu berücksichtigen wäre, und wo noch ein reichlicher oder gar vermehrter Glykogenvorrat in der Leber vorhanden ist, der Blutzucker also auf normalen Wert erhalten werden kann. Frank und Isaak (a. a. O.) stellten 4 Stunden post operationem sogar einen vermehrten Blutzuckergehalt fest, den sie als Aderlaßhyperglykämie deuteten, und noch 8 Stunden nach der Operation konnten sie einen normalen Blutzuckerwert beobachten; obwohl nun aber ihre weiteren Untersuchungen ergaben, daß mit einer Ausnahme alle anderen von ihnen untersuchten Blutzuckerwerte unter dem normalen Mittelwert gefunden wurden und davon zwei auffallend erniedrigt waren, gelangen sie doch zu dem Schluß, daß weder kurz nach dem Eingriff noch auf dem Höhepunkt der Myatonie die Blutzuckerkonzentration bei nebennierenlosen Kaninchen herabgesetzt zu sein braucht.

---

1) Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 13, 1913, S. 522.
2) Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. Bd. 1, 1913, S. 369.
3) S. auch H. Freund u. Fr. Marchand in dies. Arch. Bd. 76, 1914, S. 324.
4) Dies. Arch. Bd. 61, 1909, S. 186.

Da durch die erwähnten Versuche in diesem Punkte keine Klarheit geschaffen wurde, sollte auch das Verhalten des Blutzuckers bei meinen Versuchstieren zum Gegenstand einiger Untersuchungen gemacht werden. Diese wurden nach der von Wacker[1]) angegebenen Methode angestellt, die zwar keine absoluten, einwandfreien Werte liefert, aber zu vergleichenden Beobachtungen völlig ausreichend ist. Der erste Versuch betraf ein zweizeitig epinephrektomiertes Kaninchen, bei dem der Blutzuckerwert einige Tage nach der ersten Operation normal gefunden wurde, während er nach der Exstirpation der zweiten Nebenniere bedeutend erniedrigt war. Bei einem folgenden Versuche, bei dem die Nebennierenexstirpation auch zweizeitig vorgenommen war, wurde der Blutzuckergehalt am zweiten und am vierten Tage nach der zweiten Operation untersucht. Während er nun am zweiten Tage um geringes erhöht war, wurde er am vierten Tage erheblich unter normal gefunden.

Während dieser Untersuchungen veröffentlichten Hermann Freund und Fritz Marchand (a. a. O.) ihre Arbeit über die Beziehung der Nebennieren zu Blutzucker und Wärmeregulation, aus der einwandfrei hervorgeht, daß nach Nebennierenexstirpationen bei Kaninchen und Hunden eine Herabsetzung des Blutzuckers stattfindet, die bei längerer Lebensdauer der Tiere auf außerordentlich tiefe Werte sinkt. Nach diesen unzweideutigen Versuchen konnte ich von weiteren Untersuchungen in dieser Richtung Abstand nehmen, zumal ja auch schon Porges (a. a. O.) die gleiche Beobachtung am Hunde gemacht hatte und in analoger Weise auch wiederholt bei Morbus Addisonii Hypoglykogenie festgestellt werden konnte. Ob der Schwund des Blutzuckers bei nebennierenlosen Tieren im Mangel an Adrenalin zu erblicken ist, dessen Angriffspunkt, wie Biedl (a. a. O.) meint, jene Sympathikusfasern sind, deren zentrale Reizung den Effekt der Piqûre bewirkt, dafür konnte ich bei meinen Versuchen keinen Anhaltspunkt finden, doch scheinen dafür die Versuche von Schur und Wiesel[2]) zu sprechen, auf Grund deren sie zu dem Schluß gelangen, daß das chromaffine System die Aufgabe hat, die Kohlehydrate als Energieträger der Muskelleistung im Organismus zu mobilisieren. Auch der Frage, ob die Hypoglykämie mit der Aglykogenie im ursächlichen Zusammenhang steht, konnte ich durch meine Untersuchungen nicht näher treten; doch scheint mir die Annahme von Schwarz (a. a. O.) berechtigt, daß das Zustandekommen der Adrenalinglykosurie bei pankreaslosen und deshalb glykogenfreien Tieren und das prompte Einsetzen der Aderlaßhyperglykämie beim nebennierenlosen Tier auf andere Quellen des Blutzuckers hinweisen. Dagegen liegt es nahe, durch diese Abnahme des Blutzuckers die bei nebennierenlosen Tieren und bei Morbus Addisonii auftretende Adynamie zu erklären. Denn Weiland[3]) fand auch bei Ermüdungs-

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. 67, 1910, S. 197.
2) Verhandlgn. d. Deutsch. Path. Ges. Dresden 1907.
3) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 92, 1908.

zuständen, die durch angestrengte Muskelarbeit hervorgerufen wurden, einen Abfall des Blutzuckers, während andererseits Zuckerzufuhr, wie Fürth und Schwarz[1]) nachgewiesen haben, ermüdete Muskeln wieder leistungsfähig macht, und Porges (a. a. O.) beim nebennierenlosen Hund durch intravenöse Traubenzuckerzufuhr scheinbar Erholung und Erfrischung bewirkte.

An dieser Stelle möchte ich die bei meinen Versuchen öfters gemachte Beobachtung erwähnen, daß Muskelanstrengung bei nebennierenlosen Tieren den Tod bedeutend beschleunigt. Kaninchen, die nach der Nebennierenexstirpation noch munter waren und äußerlich keine Ausfallserscheinungen zeigten, starben nach starken Abwehrbewegungen bei der Temperaturmessung oder der Blutentnahme plötzlich unter meinen Händen.

Diese Erscheinung suchte ich damit zu deuten, daß durch die angestrengte Muskeltätigkeit der noch vorhandene Zucker plötzlich verbraucht wird und das Tier an Erschöpfung stirbt. Ich fühlte mich deshalb veranlaßt, dem nebennierenlosen Kaninchen Zucker zuzuführen, was ich teils durch Traubenzuckerfütterung, teils durch subkutane Injektion von Traubenzuckerlösung zu erreichen suchte. Drei Kaninchen wurden vor der Operation mit großen Mengen von Zuckerlösung gefüttert. Von diesen Tieren lebte das eine nach einzeitiger totaler Nebennierenexstirpation 3 Wochen, das zweite 45 Stunden, bei der Sektion fanden sich jedoch bei beiden Tieren je eine akzessorische Nebenniere. Das dritte Fütterungstier, bei dem post mortem kein Interrenalkörper gefunden werden konnte, lebte $12^{1}/_{2}$ Stunden, doch traten die Ausfallserscheinungen bereits 5 Stunden post operationem sehr stark hervor, weshalb dem Tier 0,5 mg Adrenalin injiziert wurde, worauf es sich wieder etwas erholte. Einem anderen einzeitig epinephrektomierten Tiere wurde nach der Operation alle 2 Stunden 1—$1^{1}/_{2}$ g Traubenzucker in Lösung injiziert. Es lebte $37^{1}/_{2}$ Stunden unter ständigem Temperaturabfall. Eine akzessorische Nebenniere wurde nicht gefunden, die Leber enthielt post mortem noch 0,6144 g Glykogen. Während ich auf Grund dieser Versuche es noch unentschieden lassen möchte, ob durch Zuckerzufuhr das Leben nebennierenloser Kaninchen verlängert wird, so möchte ich doch die Beobachtung hervorheben, daß bei diesen Tieren die Injektion von Zuckerlösung, die bei dem Kontrolltier starke alimentäre Glykosurie erzeugt, ohne Zuckerausscheidung vertragen wird. Erst nach Injektion oder Fütterung von großen Mengen Zucker wird dieser im Harn der epinephrektomierten Tiere nachweisbar.

1) Wiener klin. Wochenschrift 1911, Nr. 4.

In ähnlicher Weise konnte auch Porges (a. a. O.) bei Morbus Addisonii eine größere Zuckertoleranz der Kranken beobachten. Nach diesen Erfahrungen kann man sich kaum der Annahme verschließen, daß der nebennierenlose Organismus wohl imstande ist, den ihm zugeführten Zucker zu verwerten, da es aber nicht gelingt, durch ständige Zuckerinjektionen den Tod des nebennierenlosen Tieres aufzuhalten, so wird man wohl nicht fehl gehen, wenn man diesen nicht im Mangel an Blutzucker begründet sieht.

Ein mehr positives Ergebnis hatten ähnliche Versuche, die darin bestanden, daß ich bei nebennierenlosen Kaninchen den Adrenalinmangel durch wiederholte Adrenalininjektionen bis zu 0,5 mg zu ersetzen suchte. Ich konnte dabei zunächst unzweideutig eine Verlängerung des Lebens bis fast auf das Fünffache feststellen. Sehr auffällig war bei diesen Versuchen der Erfolg der Adrenalininjektion. Während vorher das Tier völlig kraftlos und reaktionslos auf dem Bauche dalag, die Extremitäten hilflos von sich gestreckt, richtete es sich ungefähr 1/2 Minute nach der Injektion auf, saß aufrecht mit erhobenem Kopf, war bei Berührung lebhaft, fraß sogar und nahm Flüssigkeit zu sich. Durch Injektion von Traubenzucker, zusammen mit Adrenalin, konnte bei nebennierenlosen Kaninchen wohl ebenfalls eine Verlängerung der Lebensdauer beobachtet werden, doch überschritt diese nicht die bei bloßen Adrenalininjektionen, ist also wohl nur auf die Adrenalinzufuhr zu beziehen.

Bei allen diesen Versuchen habe ich es nicht versäumt auch die Temperatur der Tiere durch stündliche Messung zu beobachten. Schon Hultgren und Andersson[1]) konnten nach Nebennierenexstirpationen ein auffallendes Sinken der Körpertemperatur feststellen. Bei meinen Versuchen beobachtete ich, daß nach Exstirpation einer Nebenniere, ebenso wie beim laparotomierten Kontrolltier, kurz nach der Operation die Temperatur um mehrere Grade erniedrigt war, doch bald wieder normale Höhe erreichte, diese Temperatursenkung wohl also auf Abkühlung bei der Operation zurückzuführen ist. Nach doppelseitiger Epinephrektomie dagegen kehrte die kurz nach dem Eingriff wieder ansteigende Temperatur nicht mehr völlig zur Norm zurück und sank nach einiger Zeit dann ständig, bis der Tod eintrat. Kurz vor dem Exitus beobachtete ich Temperaturen bis zu 28° C. Durch Adrenalininjektionen konnte ich eine vorübergehende Temperatursteigerung beim nebennierenlosen Kaninchen hervorrufen, trotz ausgiebiger Zuckerinjektionen habe ich nie ein Anhalten des Temperatursturzes bemerkt.

Die letztere Beobachtung spricht für die Annahme, daß die Temperatursenkung nach Nebennierenexstirpationen nicht vom Schwinden des Blutzuckers abhängig ist, wodurch eine Verminderung der Verbrennungsprozesse resultiert, sondern daß vielleicht der Adrenalinmangel als die Ursache des

1) Skand. Arch. f. Phys. Bd. 9, 1899, S. 73.

Temperaturabfalles anzusehen ist. Nach der Ansicht von Döblin und Fleischmann (a. a. O.) wirkt nämlich das Adrenalin, wie diese durch ihre Versuche mit Implantation von Nebennieren nachgewiesen zu haben glauben, auf die Zentren der Wärmeregulation, die Hans Meyer dem sympathischen System zugehörig auffaßt. Dafür spricht auch die bei meinen Versuchen öfters gemachte Beobachtung, daß im warmen Zimmer der Temperatursturz nicht so auffallend war wie im kalten Stall, daß also die Körpertemperatur epinephrektomierter Tiere abhängig ist von der Umgebungstemperatur, ein Umstand, der auf eine Störung der nervösen Wärmeregulation hinweist. Auch Freund und Marchand (a. a. O.) sehen das Heruntergehen der Temperatur und auch das Sinken des Blutzuckergehaltes nach Nebennierenexstirpationen in der Verminderung des chromaffinen Systems, bemerken aber, daß die experimentellen Erfahrungen für die Bedeutung der Rindensubstanz sprechen. Diesen Widerspruch suchen sie durch die Annahme zu erklären, daß die Ausfallerscheinungen wohl auf den Adrenalinmangel zurückgeführt werden müssen, daß aber die Tätigkeit oder Wirkungsweise des Adrenalin produzierenden Gewebes vom Vorhandensein einer genügender Rindenmenge abhängig ist. Auch bei meinen Versuchen konnte ich wiederholt die auffallende Erscheinung beobachten, daß bei Vorhandensein einer akzessorischen Nebenniere, die, wie bekannt, nur aus Rindensubstanz besteht, das Auftreten der Ausfallserscheinungen längere Zeit hintangehalten wird. Auf Grund seiner Versuche an Selachiern, bei denen durch vollkommene örtliche Trennung der Interrenal- und Adrenalorgane es möglich ist, das Interrenalgewebe allein zu exstirpieren, behauptet Biedl (a. a O.), daß für das Überleben nebennierenloser Tiere die Rinde notwendig ist, nicht die Marksubstanz, da die Tiere ja genügend extrakapsuläres chromaffines Gewebe besitzen.

Die seit langem bekannten charakteristischen lipoiden Einschlüsse in den Zellen der Nebennierenrinde haben nun schon oft die Vermutung nahe gelegt, daß diesem Organ vielleicht für die Lipoide im allgemeinen eine wichtige Rolle zukommt. Bestärkt in dieser Annahme durch die Beobachtung von Wacker und Hueck (a. a. O.), daß bei Cholesterinfütterung die Nebennieren um das 5—6fache an Volumen, und zwar auf Kosten der Rindensubstanz zunehmen und meist akzessorische Nebennieren zu finden sind, machte ich es mir zur Aufgabe zunächst einmal den Cholesteringehalt des Blutes nebennierenloser Tiere zu untersuchen. Über gleiche Beobachtungen und noch weitere, ausgedehnte Versuche in dieser Hinsicht hat inzwischen bereits Landau berichtet (s. Verhandlgn. d. deutsch. path. Ges. München 1914 nach Ziegl. Beitr. Bd. 58, 1914, S. 667; hier auch ausführliche Literatur). Diese Bestimmungen wurden zum größten Teil auf kolorimetrische Wege, nach dem von Autenrieth und Funk ausgearbeiteten Verfahren angestellt, doch wurde wiederholt der auf diese Weise ermittelte Wert mit der Windausschen Digitoninmethode nachgeprüft, wobei es sich herausstellte, daß die gefundenen Werte

gut miteinander übereinstimmten. Der kolorimetrischen Bestimmung wurde deshalb der Vorzug gegeben, weil dazu eine geringere Blutmenge genügt und somit an einem Tier die Untersuchung öfters angestellt werden kann. Zunächst sei noch erwähnt, daß durch Untersuchungen von Wacker und Hueck (a. a. O.) nachgewiesen ist, daß die Schwankungen des Cholesteringehaltes im Blut normaler Kaninchen sich zwischen 0,03 bis 0,08% bewegen. Um so auffallender sind daher meine Befunde an Kaninchen. Es wurden ungefähr 15 Untersuchungen angestellt, und stets zeigte sich eine ganz bedeutende Zunahme des Cholesteringehaltes im Blut. Einige Versuche mögen als Beispiel dienen:

Versuch	Körper gewicht	Operationsweise	Cholesteringehalt im Blut	Tod
4	2220 g	zweizeitig 17. VI. 15. VII.	0,040% am 3. VII. 0,266% » 8. VII.	8. VII. bei Versuch, es zu verbluten
5	2400 g	zweizeitig 18. V. 7. IV.	0,030% » 3. VII. 0,200% » 12. VII.	19. VII. spontan
11	2200 g	zweizeitig 3. VII. 31. VII.	0,085% » 31. VII. 0,432% » 8. IX.	8. IX. entblutet
12	2000 g	zweizeitig 2. VII. 25. VII.	0,085% » 25. VII. 0,240% » 28. VII.	28. VII. entblutet
14	2160 g	einzeitig 15. VII.	0,240% » 18. VII.	18. VII. entblutet

Wie ich an Kontrolltieren und bei Versuchen mit einseitiger Nebennierenexstirpation beobachten konnte, bewirkt auch die Narkose eine Steigerung des Cholesteringehaltes im Blute, doch beträgt diese höchstens 0,01%, ist also so gering, daß sie bei den so bedentenden Ausschlägen nach doppelseitiger Nebennierenexstirpation unbeachtet gelassen werden darf. Ferner ergaben mehrere nach der Windausschen Digitoninmethode angestellten Untersuchungen, daß das freie Cholesterin zu dem als Ester gebundenen Cholesterin in normalem Verhältnis steht, wie folgendes Beispiel zeigt:

Versuch	Körpergewicht	Cholesterin im Blut gesamt	frei	als Ester gebunden
23	2380 g	0,15454	0,06363	0,09091%

Bevor jedoch die Überschwemmung des Blutes mit Cholesterin dem Ausfall der Nebennierenfunktion zugeschrieben werden darf, muß noch eines Einwandes gedacht werden, der für die Erhöhung des Cholesteringehaltes nach Nebennierenexstirpationen geltend gemacht werden könnte,

nämlich, daß durch eine Konzentration des Blutes diese Erscheinung vorgetäuscht wird. So behauptet z. B. Gradinescu[1]), daß nach Nebennierenexstirpationen durch Lähmung der Endothelien infolge Fehlens des Adrenalins ein Serumaustritt aus den Kapillaren stattfinden solle, wodurch eine Konzentrierung des Blutes bewirkt wird. Zu dieser Anschauung kommt Gradinescu durch den Befund, daß bei nebennierenlosen Hunden und Katzen die Erythrocytenzahl allmählich wächst. Ich konnte an nebennierenlosen Kaninchen nicht das gleiche beobachten, obwohl ich das Blut in einem Stadium untersuchte, wo bereits ausgeprägte Ausfallerscheinungen auftraten. Auch Hultgren und Andersson (a. a. O.) konnten keine Veränderung hinsichtlich der Erythrocytenzahl bei nebennierenlosen Kaninchen feststellen. Um aber jeden Zweifel auszuschließen, habe ich bei der Blutentnahme zur Cholesterinbestimmung gleichzeitig auch die roten Blutkörperchen gezählt, und während ich deren Zahl normal fand, zeigte sich der Cholesteringehalt im Blut bedeutend vermehrt.

Durch diese Beobachtungen scheint die Annahme, daß die Nebenniere für den Cholesteringehalt des Organismus eine Rolle spielt, eine Stütze gefunden zu haben. Denn nach der Nebennierenexstirpation konnte ich auch in Leber und Galle eine deutliche Steigerung des Cholesteringehaltes feststellen, während Nieren und Muskeln eine sichere Steigerung vermissen ließen. Als Beispiel für die bei diesen Untersuchungen ermittelten Werte will ich zwei Versuche anführen:

Versuch	Körpergewicht	Operationsweise	Cholesteringehalt in Leber	Galle	Niere	Muskel
normales Tier (Durchschnittswert)	2200 g		0,200 %	0,010 %	0,300 %	0,055 %
11	2220 »	zweizeitig 3. VII. 31. VII.	0,500 %	0,050 %	0,374 %	0,070 %
22	2480 »	einzeitig	0,300 %	0,080 %	0,360 %	0,0762 %

Die von anderer Seite (Chauffardsche Schule; Albrecht und Weltmann u. a.)[2]) in Erwägung gezogene Annahme, daß die Nebenniere Cholesterin sezerniere, kann, nachdem die Vermehrung des Cholesterins im Blute bei nebennierenlosen Tieren durch vorliegende Versuche nachgewiesen ist, wohl kaum noch aufrecht erhalten werden.

Dagegen war daran zu denken, daß der Nebenniere vielleicht die Funktion zukommt, das Cholesterin zu esterifizieren, zumal da die Verwertung des Cholesterins zum Fettaufbau deshalb angenommen

1) Pflügers Archiv Bd. 152, 1913, S. 187.

2) Nähere Literatur siehe bei Landau a. a. O.

werden kann, weil nach Cholesterinfütterung ein abnorm reichlicher Fettansatz beobachtet wird. Um darüber Gewißheit zu erlangen, wurden Versuche folgender Art angestellt: Einem normalen Kaninchen führte ich mit der Schlundsonde 25 ccm Lebertran, der 5% Cholesterin enthielt, zu, und exstirpierte sodann die Nebennieren. 5—6 Stunden darauf wurde das Blut dieses Tieres mit der Windausschen Digitoninmethode daraufhin untersucht, ob das beim normalen Kaninchen immer konstante Verhältnis von freiem zu dem als Ester gebundenen Cholesterin, das nach Wacker und Hueck 1 : 1,7 beträgt, eine Veränderung von der Norm zeigt. Zwei derartig angestellte Versuche hatten jedoch, wie die ermittelten Werte dartun, ein negatives Ergebnis.

Versuch	Gesamtcholesterin	freies Cholesterin	Cholesterin als Ester
47	0,120%	0,020%	0,100%
50	0,130%	0,037%	0,092%

Es geht daraus hervor, daß die Nebenniere bei der Esterifizierung des Cholesterin keine notwendige Rolle spielt. Im Gegenteil es zeigt sich ein Ausschlag zugunsten der Cholesterinester.

Von weiteren Erklärungsmöglichkeiten für die Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blut nebennierenloser Tiere will ich absehen, da ich darüber nur theoretische Betrachtungen anstellen könnte. Dagegen möchte ich zum Schluß noch die Beobachtung erwähnen, daß Kaninchen, die längere Zeit mit Cholesterin gefüttert wurden, die einzeitige totale Entfernung der Nebennieren Tage bis Wochen überlebten, und zwar trat der Tod nicht unter den typischen Ausfallserscheinungen ein, sondern alle diese Tiere starben an interkurrenten Krankheiten. Die längere Lebensdauer von epinephrektomierten Kaninchen, die vor und nach der Operation mit Cholesterin gefüttert wurden, ist wohl dadurch zu erklären, daß durch das zugeführte Cholesterin auch das akzessorische Interrenalgewebe zur Hypertrophie und Hyperplasie gebracht wird, denn ich konnte bei diesen Tieren in allen Fällen an der Cavawand oder in der Nähe der Genitalorgane große akzessorische Interrenalkörper nachweisen. Diese künstlich zur Hyperplasie gebrachten Organe müssen also — wenigstens eine Zeit lang — funktioniert haben.

Zusammenfassung.

1. Kaninchen überleben nur kurze Zeit die Nebennierenexstirpation, und zwar zweizeitig operierte etwa 2 Tage, einzeitig operierte

etwa 9 Stunden. Alle anderen Befunde beruhen entweder auf mangelhafter Operationstechnik oder auf dem Vorhandensein von akzessorischen Nebennieren.

2. Nach Nebennierenexstirpation schwindet auch bei Kaninchen der Glykogengehalt der Leber, und zwar um so mehr, je länger das Tier die Operation überlebt.

3. Bei nebennierenlosen Kaninchen sinkt der Blutzucker nach einer anfänglich kurz dauernden Erhöhung allmählich auf abnorm tiefe Werte.

4. Nach allen vorliegenden Untersuchungen ist für die Annahme, der Zuckerstich wirke durch Ausschüttung des Adrenalins der Nebenniere, kein sicherer Beweis erbracht.

5. Traubenzuckerzufuhr vermag die letale Folge der Nebennierenexstirpation nicht aufzuhalten, Adrenalinzufuhr verzögert das Eintreten der Ausfallserscheinungen und damit das Eintreten des Todes.

6. Der Cholesteringehalt des Blutes epinephrektomierter Kaninchen ist bedeutend erhöht, wobei eine Anreicherung von Cholesterin in einzelnen Organen, wie z. B. in der Leber und Galle, zu beobachten ist. Um freies Cholesterin zu esterifizieren, ist die Nebenniere nicht notwendig.

XXIX.

Über die Gefährlichkeit der innerlichen Joddarreichung bei Quecksilberanwendung am Auge. Besteht ein Unterschied für verschiedene Jodpräparate?

Von
Dr. **Grumme-Fohrde**,
Stabsarzt a. D.

Beim Einnehmen von Jodkali wird die örtliche Anwendung von Quecksilber am Auge als nicht statthaft bezeichnet. Es würde, weil die Tränenflüssigkeit jodhaltig ist, im Bindehautsack ätzendes Quecksilberjodid entstehen, welches schwere, selbst zu Erblindung führende Entzündungszustände des Auges verursacht.

Experimentelle Untersuchungen hierüber aus neuerer Zeit liegen vor von Schloms[1]. Er verwandte Kaninchen, denen er Jodkali einspritzte und Kalomel in den Augenbindehautsack streute. In allen seinen Fällen entstand eine schwere Entzündung der Bindehaut, Trübung und Verätzung der Hornhaut. Ich entschloß mich zu einer Wiederholung der Versuche, spritzte aber das Jodkali nicht ein, sondern ließ es von den Tieren fressen, indem ich ihnen Kleie, mit jodhaltigen Wasser zu einem Brei angerührt, als Futter gab. Außerdem aber beschränkte ich mich nicht auf Jodkali, sondern untersuchte auch ein modernes, viel gebrauchtes Jodeiweißpräparat, das Jodtropon. Mit Absicht wählte ich gerade dies, weil sein Jod fest an Eiweiß gebunden ist und besonders weil das Jod nach Moos[2] zum allergrößten Teil in organischer Form zur

---

1) Burghard Schloms, Über Schädigungen des Auges durch Kalomeleinstäubung in den Augenbindehautsack bei gleichzeitiger innerer Darreichung der Halogensalze (Jodkalium, Bromkalium, Kochsalz). Inaugural-Dissertation Greifswald. Verlag von J. F. Bergmann, Wiesbaden 1913.

2) Moos, Unterschiede in der Ausscheidung und Ausnützung des Jod. Allgemeine medizinische Zentralzeitung 1913, Nr. 19.

Ausscheidung gelangt, im Gegensatz zum Jodkali, dessen Jod wesentlich in anorganischer Bindung ausgeschieden wird. Ich sagte mir, daß die Art der Bindung des Jod, ob organisch oder anorganisch, in den Ausscheidungen, speziell also im Tränensekret, möglicherweise für die Bildung von Quecksilberjodid von Bedeutung ist. Der chemische Vorgang im Auge ist ja doch bei der örtlichen Quecksilberanwendung ganz oder annährend der gleiche wie bei der Urinuntersuchung auf Jod nach Lesser[1]): wenn man einige Tropfen Urin auf einem Deckgläschen (am besten auf schwarzer Unterlage) mit Kalomel verrührt, so tritt bei Anwesenheit von Jod ein deutlich zu beobachtender Farbenumschlag von Weiß in Gelb ein.

Ich vermutete, daß diese Farbenreaktion, bedingt durch Umsetzen des anorganischen Quecksilberchlorürs in das anorganische Quecksilberjodid, entweder nur oder leichter und prompter beim Zusammentreffen des Quecksilbers mit anorganischem Jod erfolgen würde als beim Zusammentreffen mit organischem Jod.

Ehe ich daher die Tierversuche ausführte, nahm ich zu meiner Orientierung Urinuntersuchungen nach Lesser mit Kalomel vor nach dem Einnehmen von 1. Jodkali, 2. dem Jodfettkörper Jodostarin, 3. dem Jodeiweißpräparat Jodtropon.

Das Ergebnis, dessen nähere Einzelheiten die beigegebene Tabelle veranschaulicht, war ein positiver Ausfall der Reaktion nach Jodkali sowohl wie nach Jodostarin, ein negativer nach Jodtropon.

Die Bildung von Quecksilberjodid im Urin aus Kalomel erfolgt also nach dem Einnehmen des Jodfettkörpers Jodostarin gleich prompt wie nach Jodkali. Dies entspricht der Art der Ausscheidung des Jod, welche bei Jodostarin — wie überhaupt bei den Jodfettkörpern — ebenfalls in anorganischer Form stattfindet. Die Lessersche Urinuntersuchung mit Kalomel scheint somit tatsächlich nur anorganisches Jod nachzuweisen. Beim Jodtropon, dessen Jod nach Moos[2]) zu 99% in organischer Bindung ausgeschieden wird, gelingt demgemäß der Jodnachweis nicht.

Die Art der Jodausscheidung in der Tränenflüssigkeit darf von vornherein als gleichartig mit derjenigen im Urin angenommen werden. Hiernach erübrigten sich für die örtliche Quecksilberanwendung am Auge Tierversuche mit der zuerst ebenfalls beabsichtigten Darreichung eines Jodfettkörpers. Es erschien der Vergleich zwischen Jodkali und dem Jodeiweiß Jodtropon ausreichend.

---

1) Lesser, Jodnachweis im Urin. Berl. klin. Wochenschr. 1913, Nr. 44.

2) a. a. O. vgl. Fußnote 2, S. 448.

1. Jodkali:

Jodmenge 0,3 g	Zeit Uhr	Stunden	Probe nach Lesser
23. I. 14 11,00 Uhr a. m. eingenommen	1,00	2	kanariengelb
	3,00	4	»
	5,00	6	etwas schwächer
	7,00	8	kanariengelb
	11,00	12	hellgelb
24. I. 14	8,00	21	»
	11,00	24	nichts
	4,00	29	»
	7,00	32	»
	11,00	36	»
25. I. 14	10,00	47	»

Gegeben wurden 60 ccm einer 0,5%-igen Jodkaliumlösung = 0,3 g Jod.

2. Jodostarin:

Jodmenge 0,3 g	Zeit Uhr	Stunden	Probe nach Lesser
2. II. 14 10,00 Uhr a. m. eingenommen	12,00	2	gelb
	3,00	5	kanariengelb
	5,00	7	gelb
	6,00	8	nichts
	10,00	12	hellgelb
3. II. 14	8,00	22	gelb
	11,00	25	hellgelb
	2,00	28	schwachgelb
	5,00	31	nichts
	7,00	33	»
	10,00	36	»
4. II. 14	8,00	46	»
	11,00	49	»

Gegeben wurden 2½ Tabletten à 0,25 g mit je 0,12 g Jod = 0,3 g Jod.

3. Jodtropon:

Jodmenge 0,3 g	Zeit Uhr	Stunden	Probe nach Lesser
29. I. 14 10,00 Uhr a. m. eingenommen	2,00	4	nichts
	5,00	7	»
	7,00	9	»
	11,00	13	»
30. I. 14	8,00	22	»
	12,00	26	»
	2,00	28	»
	4,00	30	»
	7,00	33	»
	11,00	37	»
31. I. 14	8,00	46	»
	2,00	52	»
	4,00	54	»

Gegeben wurden 6 Tabletten à 1 g mit je 0,05 g Jod = 0,3 g Jod.

Vorversuch.

Kaninchen A, Gewicht $3^1/_2$ Pfd.; Kaninchen B, Gewicht $3^3/_4$ Pfd.

6. IV. 14. 1,40 Uhr p. m. Kalomel ins linke Auge gestreut.
3,00 Uhr p. m. Desgleichen. Geringe Rötung der Bindehäute; Blutgefäße etwas erweitert.
5,00 Uhr p. m. Stärkere Rötung, auch Schwellung.
7,00 Uhr p. m. Rückgang der Erscheinungen.
7. IV. 14. 10,00 Uhr a. m. Heilung ohne Schaden.

Ergebnis: Kalomeleinstäubung an sich verursacht eine vorübergehende Augenentzündung.

Erste Versuchsreihe (Jodkali).

Versuch 2[1]).

Kaninchen D, Gewicht 2 Pfd.

13. IV. 14. 9,30 Uhr a. m. 0,9 ccm. 10%ige Jodkalilösung, also 0,067 Jod injiziert.
10,30 Uhr a. m. Kalomel ins linke Auge.
10,45 Uhr a. m. Kalomel ist gelb; Auge tränt stark. Bindehaut hochgradig gerötet und geschwollen.
11,00 Uhr a. m. Zunahme der Erscheinungen. Nochmals Kalomel eingestreut.
11,30 Uhr a. m. Hornhaut diffus getrübt.
4,00 Uhr p. m. Hornhaut stark getrübt.
14. IV. 14. 9,00 Uhr a. m. Gesamte Hornhaut weiß.
2,00 Uhr p. m. Bindehäute in toto weiß verätzt.
15. IV. 14. Auge verklebt, wird abgewaschen. Erblindung.
22. IV. 14. Entzündung besteht fort.
26. IV. 14. Noch immer ist tägliches Reinigen des Auges erforderlich.
5. V. 14. Unverändert völlige Hornhauttrübung; außerdem starkes Hypopyon.
11. V. 14. a. m. wird auf der Hornhaut ein linsengroßes (offenbar schon länger bestehendes) Ulcus mit Perforation, durch welche Eiter nach außen abfließt, bemerkt.
Diagnose: Panophthalmie.
p. m. Tier ist schwerkrank.
7,00 Uhr p. m. Exitus.
12. V. 14. Die Sektion ergibt: eitrige Panophthalmie, Abszeß im Gehirn, Eiterung in der Leber. — Das Tier ist also an Pyämie eingegangen.

Ergebnis: Nach subkutaner Injektion von 0,067 Jod als Jodkali entsteht durch Kalomel schwere, zur Erblindung führende Augenentzündung, welche Pyämie und Exitus zur Folge hat.

1) Die Protokolle gebe ich in abgekürzter, nur das Wichtigste enthaltender Form.

Versuch 3.

(Kaninchen D); Kaninchen E, Gewicht 2 Pfd. 100 g.

22. IV. 14. 10,15 bis 10,45 Uhr a. m. Die Tiere fressen zusammen 0,75 g Jodkali, also pro Tier 0,25 bis 0,3 Jod.
11,00 Uhr a. m. Dem Tiere E Kalomel ins linke Auge gestreut.
11,15 Uhr a. m. Auge entzündet; Kalomel gelb.
12,00 Uhr a. m. Starke Entzündung. Nochmals Kalomel ins Auge.
2,00 Uhr p. m. Hornhauttrübung.
4,00 Uhr p. m. Zunahme der Entzündung und Hornhauttrübung.

23. IV. 14. 10,00 Uhr a. m. Auge verklebt; Bindehaut weiß verätzt; Hornhaut in toto weiß.

24. IV. 14. Status idem.

26. IV. 14. Sehr starke Entzündung; sonst keine Änderung.

27. IV. 14. Tier E liegt morgens tot im Stall.

Ergebnis: Erblindung nach 0,25 Jod als Jodkali innerlich.

Versuch 6.

Kaninchen G, Gewicht 1 Pfd. 400 g.

12. V. 14. 9 bis 12 Uhr a. m. Tier frißt 0,07 Jod als Jodkali.
12,00 Uhr m. Kalomel ins linke Auge gestreut.
1,15 Uhr p. m. Starke Rötung und Schwellung. Kalomel gelb.
2,00 Uhr p. m. Sehr starke Entzündung.
5,00 Uhr p. m. Hauchförmige Trübung der Hornhaut.
7,30 Uhr p. m. Bindehaut weiß verätzt.

13. V. 14. Intensive Trübung der gesamten Hornhaut.

14. V. 14. Hypopyon 1 mm.

16. V. 14. Hypopyon 3 mm. Die Mitte der Hornhaut wölbt sich nach außen vor.

17. V. 14. Vordere Kammer ganz mit Eiter gefüllt.

18. V. 14. Panophthalmie. Tier ist schwer krank.
p. m. Exitus an Pyämie.

Ergebnis: Nach 0,07 Jod als Jodkali innerlich schwere Augenentzündung, Erblindung, Hypopyon, Panophthalmie, Pyämie, Exitus.

Zweite Versuchsreihe (Jodtropon).

Versuch 1.

Kaninchen A, Gewicht $3^1/_2$ Pfd.; Kaninchen B, Gewicht $3^3/_4$ Pfd.

11. IV. 14. 9,15 Uhr bis 10,30 Uhr a. m. Die Tiere fressen zusammen 4 Tabletten Jodtropon (zerstoßen in Kleiebrei), also jedes Tier 0,1 g Jod.

10,00 Uhr a. m. Beiden Tieren Kalomel ins linke Auge gestreut.
11,40 Uhr a. m. Desgleichen.
12,45 Uhr p. m. Mäßiges Tränen, Rötung der Bindehäute, Erweiterung der Gefäße; Kalomel weiß.
4,00 Uhr p. m. Entzündung stärker; Kalomel weiß.
12. IV. 14. 10,00 Uhr p. m. Entzündung geht zurück; Hornhäute frei.
13. IV. 14. Entzündung nur noch ganz gering.
14. IV. 14. Die linken Augen zeigen keinen Unterschied gegen rechts.

Ergebnis: Vorübergehende Entzündung mit völliger Heilung nach 0,1 Jod pro Tier innerlich in Form von Jodtropon.

Versuch 4.

Kaninchen A und B (dieselben wie in Versuch 1).
1. V. 14. 11,00 Uhr a. m. bis 7,00 Uhr p. m. Die Tiere fressen zusammen 12 Tabletten Jodtropon, das meiste davon in der Anfangszeit.
2,45 Uhr p. m. Beiden Tieren Kalomel ins linke Auge gestreut.
4,00 Uhr p. m. Geringe Entzündung. Zweites Mal Kalomel.
5,00 Uhr p. m. Entzündung hat zugenommen. Kalomel ist weiß geblieben.
7,00 Uhr p. m. Bei Tier B ist die Entzündung stärker; bei diesem ist auch das Kalomel nicht mehr rein weiß geblieben, sondern schmutzig geworden. — Bei Tier A ist das Kalomel weiß geblieben.
2. V. 14. 5,30 Uhr a. m. Entzündung ziemlich intensiv, besonders bei Tier B. Kalomel nicht gelb.
1,00 Uhr p. m. Bei Tier B ist die Bindehaut zum Teil weiß angeätzt, die Hornhaut im medialen Teil leicht getrübt.
3. V. 14. Bei Tier A Rückgang der Entzündung.
4. V. 14. Bei Tier B ist die Hornhauttrübung intensiver geworden; die Entzündung der Bindehaut aber geht zurück. — Bei Tier A wird eine hauchförmige Trübung am medialen Teile der Hornhaut bemerkt.
5. V. 14. Weiterer Rückgang der Entzündung.
6. V. 14. Auge bei Tier A reizlos und gesund, abgesehen von minimaler Hornhauttrübung im medialen Teil. — Bei Tier B erreicht die Trübung auch die Pupille und bedingt sicher eine Sehstörung.

Ergebnis: Nach 0,3 Jod als Jodtropon innerlich bei dem einen Tiere Ausgang in Heilung, bei dem anderen dauernde Sehschädigung.

Anmerkung. Man darf vermuten, daß das eine Tier mehr Jodtropon gefressen hat, als das andere. Deshalb von jetzt an Einzelfütterung der Tiere.

Versuch 5.

Kaninchen F, Gewicht $3^3/_4$ Pfd.

9. V. 14. 9 bis 11 Uhr a. m. 5 Tabletten Jodtropon gefressen.
11,15 Uhr a. m. Kalomel ins linke Auge.
12,30 Uhr p. m. Auge tränt; Bindehaut gerötet und geschwollen. Nochmals Kalomel ins linke Auge.
1,30 Uhr p. m. Starke Schwellung; Kalomel nicht gelb.
3,00 Uhr p. m. Kalomel ist schmutzig geworden.
7,00 Uhr p. m. Bindehaut weiß verätzt.
10. V. 14. Hornhaut hauchförmig getrübt.
11. V. 14. 8,00 Uhr a. m. Hornhauttrübung intensiv.
2,00 Uhr p. m. Hypopyon 1 mm.
12. V. 14. Hypopyon 2 mm; gesamte Hornhaut trüb.
13. V. 14. Entzündung wesentlich geringer. Hornhauttrübung jedoch intensiv.
14. V. 14. Die Verätzungen der Bindehaut haben sich abgestoßen; Hypopyon kleiner.
16. V. 14. Bindehaut fast normal; Hypopyon 1 mm; Auge infolge Hornhauttrübung erblindet.
Das mittags noch vollkommen gesunde Tier wird nachmittags 3 Uhr tot, noch warm im Stall gefunden. Ursache des Exitus zunächst unbekannt[1]).

Ergebnis: Nach 0,25 Jod als Jodtropon innerlich schwere Entzündung, die zwar schneller zurückgeht als nach Jodkali, aber doch zu Erblindung führt.

Versuch 7.

Kaninchen H, krankes Tier, welches an Durchfall leidet und hierdurch von 2 Pfd. Gewicht auf 1 Pfd. 350 g herunterkam.

14. V. 14. 3 bis 5 Uhr p. m. Eine und eine halbe Tablette Jodtropon gefressen = 0,075 Jod.
5,00 Uhr p. m. Kalomel ins linke Auge gestreut.
6,00 Uhr p. m. Auge tränt etwas, Bindehaut leicht gerötet und geschwollen. Nochmals Kalomel ins Auge.
7,00 Uhr p. m. Schwellung und Rötung vermehrt. Kalomel nicht gelb.
15. V. 14. 8,00 Uhr a. m. Hornhaut frei. — Sehr starker Durchfall.
2,00 Uhr p. m. Bindehaut zum kleinen Teil weiß angeätzt.
6,00 Uhr p. m. Hornhaut medial hauchförmig getrübt.
16. V. 14. Entzündung geht zurück.
17. V. 14. Linkes Auge nur noch wenig gereizt; Hornhauttrübung unbedeutend, lediglich peripher, die Pupille freilassend.

---

1) Später festgestellt: von einem anderen, stärkeren Bock totgebissen.

18. V. 14. a. m. Linkes Auge zeigt gegen rechts keinen Unterschied, abgesehen von der minimalen, die Sehfähigkeit nicht beeinträchtigenden, oberflächlichen Hornhauttrübung.
p. m. Tier ist schwer krank infolge profusen Durchfalls.

19. V. 14. Tier liegt morgens tot im Stall. (Exitus infolge Durchfalls.)

Ergebnis: Nach $1^1/_2$ Tabletten Jodtropon innerlich erkrankt ein nicht ganz 2 Pfd. schweres, aber krankes Kaninchen an Augenentzündung; doch heilt die Entzündung in 4 Tagen ab, ohne eine wesentliche Schädigung zu hinterlassen.

Betrachte ich die Resultate der beiden Versuchsreihen, so ergeben sich einige Unterschiede.

1. Nach dem Einnehmen von Jodkali wird Kalomel im Bindehautsack stets rasch gelb; nach Jodtropon bleibt Kalomel weiß oder wird, bei höherer Jodgabe, nur schmutzig, nicht gelb.

2. Die nach Jodtropon auftretenden Entzündungserscheinungen sind bei gleicher Jodgabe weniger schwer; sie haben weniger Neigung in die Tiefe zu gehen und bilden sich eher zurück.

3. Für Jodtropon liegt die Gefahrsgrenze bei etwa 0,1 g Jod pro Kilogramm Tier; für Jodkali wurde eine zulässige untere Grenze der Joddarreichung nicht gefunden, denn selbst nach 0,07 Jod tritt Erblindung durch Hornhauttrübung, ferner Hypopyon, Panophthalmie, Pyämie und Exitus ein.

Folgende Schlußfolgerungen erscheinen mir zulässig:

1. In der Tränenflüssigkeit bildet sich aus anorganischem Jod und Quecksilberchlorür ebenso prompt Quecksilberjodid wie im Urin.

2. Die Menge des nach dem Einnehmen von Jodtropon in der Tränenflüssigkeit ausgeschiedenen anorganischen Jods ist prozentualiter so gering, daß erst bei höherer Jodgabe eine Verätzung der Konjunktiva und Kornea eintritt. — Es ist jedoch mit der Möglichlichkeit zu rechnen, daß in der noch dem Körper angehörenden Tränenflüssigkeit infolge der Körperwärme oder Wirkungen des Stoffwechsels auch aus dem organisch gebundenen Jod etwas Jod frei wird und sich mit Quecksilber verbindet.

Eine kritiklose Übertragung solcher Versuchsergebnisse auf den Menschen befürworte ich nicht. Die Wirkungen der Arzneistoffe beim Tiere stimmen nicht immer ganz mit denjenigen beim Menschen überein. Setze ich aber für den vorliegenden Fall eine

Übereinstimmung, die ja doch möglich ist, voraus, so ergibt sich folgendes:

Da 0,1 g Jod als Jodtropon für 2 kg Tier bei örtlicher Quecksilberanwendung am Auge durchaus ungefährlich sind[1]), so würden für einen Menschen von 60 bis 70 kg Gewicht 60 Tabletten Jodtropon als Tagesgabe statthaft sein; erst die doppelte Menge erreichte voraussichtlich die Gefahrsgrenze von 0,1 Jod pro Kilogramm Körpergewicht. Dagegen würden 4 g Jodkali, entsprechend 0,07 Jod pro Kilogramm, schon schwerste Entzündung und Erblindung zur Folge haben und 2 bis 3 g noch gefährlich sein. Mit anderen Worten würde das besagen: die gebräuchlichen Jodkalidosen stehen nahe der Gefahrsgrenze oder sie sind überhaupt noch gefährlich; die übliche Jodtropongabe von 4 bis 6 Tabletten liegt sehr weit unterhalb der Gefahrsgrenze.

Es besteht somit die Möglichkeit, daß bei örtlicher Anwendung von Quecksilber am Auge die Verordnung von Jodtropon in den üblichen kleinen Dosen nicht kontraindiziert ist.

Nun will ich nicht so weit gehen, während des Einnehmens von Jodtropon die Anwendung von Quecksilbersalbe oder Kalomelpulver am Auge direkt anzuraten. Das wäre vielleicht noch etwas verfrüht. Für berechtigt aber halte ich einen Versuch an Menschen, die infolge eines inneren Augenleidens oder Sehnervenatrophie für immer erblindet sind. Auf diese Weise könnte die Frage zu definitiver Entscheidung gebracht werden. Das wäre nicht ganz unwichtig. Denn es gibt verschiedene Krankheitszustände — ich erwähne nur die häufigen skrofulösen Augenentzündungen —, denen man sowohl mit der inneren Joddarreichung wie mit äußerlicher Quecksilberanwendung beizukommen sucht, bei denen also auch eine gleichzeitige Anwendung der beiden Mittel angebracht erscheinen kann.

Nicht unerwähnt lassen möchte ich folgendes. Es ist mir öfters vorgekommen, daß Patienten, die mich wegen irgendeines inneren Leidens zu Rate zogen, eine ihnen früher vom Augenarzt verordnete Augensalbe zeitweilig noch anwandten, ohne mir hiervon von vornherein Mitteilung zu machen. Gar nicht selten fand ich dann später, daß es sich um eine Quecksilbersalbe handelte. Es kann also vorkommen, daß einem Kranken Jodkali verordnet wird, der noch eine alte Quecksilbersalbe im Hause hat und diese gegen eine wieder

1) Vgl. Versuch 1, S. 452 f.

auftretende Lidrandentzündung benutzt zu einer Zeit, in der er das Jodkali nimmt. In solchem Falle werden dem Arzt, der ahnungslos Jodkali verschrieb, eventuell Unannehmlichkeiten entstehen. Unliebsamen Überraschungen ist durch Verordnung kleiner Jodtropongaben, welche an Heilwirkung den großen Jodkalidosen gleichwertig sind[1], höchstwahrscheinlich vorzubeugen.

1) Otz, Heilung tertiärer Syphilis durch sehr kleine Gaben Jodtropon. Allgemeine medizinische Zentralzeitung 1913, Nr. 36.

XXX.

Aus der Kgl. Medizinischen Universitätsklinik zu Breslau.

Die Diazoreaktion im Atophanharn.

Von

E. Greinert.

I. Einleitung, Fragestellung.

Kurze Zeit nach dem Erscheinen der grundlegenden Arbeiten über die Atophanwirkung veröffentlichten W. Skorczewski und J. Sohn[1]) aus der Medizinischen Klinik in Lemberg Mitteilungen über einige im Atophanharn auftretende charakteristische Reaktionen. Am bemerkenswertesten erschien das Auftreten der »charakteristischen Ehrlichschen Diazoreaktion« 24 Stunden nach Darreichung von 3 g Atophan pro die.

Bei der ausgedehnten Verwendung, die das Atophan heutzutage in der Therapie findet, schien es ein dringendes Erfordernis, die Bedeutung dieser Reaktion im Atophanharn zu klären.

War sie der Ausdruck einer Schädigung des Organismus, und war das Atophan somit nicht jenes relativ harmlose Mittel, das von manchen Autoren den Gichtkranken zum täglichen Gebrauch empfohlen worden war? Handelte es sich vielleicht um eine Elimination von bereits präformierten — normalerweise aber weiter oxydierten — Substanzen, die sich in dem Auftreten der Diazoreaktion äußerte? Oder fand diese Erscheinung ihre einfache und befriedigende Erklärung darin, daß ein diazopositives Atophanderivat ausgeschieden wurde?

Es war die Aufgabe der vorliegenden Arbeit, unter Berücksichtigung bereits vorliegender Untersuchungsbefunde nachzuforschen,

1) Wien. klin. Wochenschr. 1911, 49.

welche von den drei angeführten Möglichkeiten zur Erklärung der Diazoreaktion im Atophanharn in Betracht kam.

Die genannten Autoren gaben nun außerdem noch folgende Reaktionen für den Atophanharn an:

1. Einige Tropfen desselben verfärben konzentrierte HCl zeisiggelb.

2. Phosphorwolframsäure gibt mit Atophanharn einen gelben Niederschlag, mit normalem Harn einen rosagrauen.

3. Atophanharn färbt sich nach Zusatz einer Ammonsulfatlösung und Ammoniak dunkelgrün, normaler Harn bleibt unverändert gelb.

Die zuletzt genannten drei Reaktionen traten bereits 2 Stunden nach Darreichung von Atophan auf. Frisch bereitete Atophanlösungen gaben die genannten Reaktionen nicht. Dagegen gelang es Skorczewski und J. Sohn, nach Einwirkung von Kaliumpermanganat auf solche Lösungen eine positive Salzsäure- und Phosphorwolframsäure-Reaktion zu erzielen, aber keine Diazoreaktion.

Bald darauf berichteten dieselben Autoren[1]) über die Isolierung und die chemische Elementaranalyse eines Körpers aus Atophanharnen, der sich als ein bis dahin unbekanntes Oxyatophan erwies und sämtliche obengenannten vier Reaktionen (einschl. die Diazoreaktion) gab. Auch M. Dohrn[2]) sprach sich dahin aus, daß die Diazoreaktion im Atophanharn durchaus harmloser Natur sei und von einem eine Hydroxylgruppe enthaltenden Atophanderivat verursacht würde. Damit schien zunächst das Auftreten der Ehrlichschen Diazoreaktion unter den vorliegenden Umständen erklärt zu sein; aber es kamen einige neue Beobachtungen hinzu, welche zu einer eingehenden Untersuchung des Atophanharnes anregten. Man beobachtete nämlich, daß nach Atophan eine Vermehrung des neutralen Schwefels[3]) sowie des Urochroms[4]) im Urin eintrat, während anderseits von Brettschneider in der Weintraudschen Klinik eine Verminderung des Reststickstoffes[5]) im Blut nach Atophan festgestellt wurde.

Das waren alles Erscheinungen, die man auch bei Kranken mit der eigentlichen Ehrlichschen Diazoreaktion beobachtet hatte.

Weiß[6]) hatte 1910 auf die absolute und relative Vermehrung des Neutralschwefels bei Tuberkulose und auf die Beziehungen

1) Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. XVI.
2) Münchn. mediz. Wochenschr. 1912, X.
3) Skorczewski und J. Sohn, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 11.
4) Derselbe, Przeglad Lekarski 1913, Nr. 9.
5) Weintraud, Therap. Monatshefte, Januar 1912.
6) Biochem. Zeitschr. 27, S. 175.

zur Ehrlichschen Diazoreaktion und die Proteinsäure-Ausscheidung hingewiesen. Nach Gawinskis Untersuchungen kann man aus der Menge des Neutral-S einen direkten Schluß auf die Menge der ausgeschiedenen Proteinsäuren machen, da in den letzteren durchschnittlich 91,3% des neutralen S vorhanden sind, was einer Verhältniszahl von Neutral S : Proteinsäure N = 1 : 5 bzw. 1 : 7 entsprechen würde[1]). Auf den Zusammenhang der einzelnen Proteinsäure-Fraktionen, zu denen auch das Urochrom gehört, mit der Ehrlichschen Diazoreaktion wird weiter unten genauer eingegangen werden. Hier sei nur darauf hingewiesen, daß Clemens[2]) und Weiß[3]) bei Tuberkulösen eine vermehrte Urochromausscheidung gefunden hatten, sowohl vor dem Auftreten der Ehrlichschen Diazoreaktion, als auch zu Zeiten, wo dieselbe vorübergehend negativ geworden war.

Infolge der erwähnten Verminderung des Reststickstoffes im Blute nach Atophan (0,078 : 0,062; 0,080 : 0,051; 0,076 : 0,045%) hatte auch Weintraud die Meinung geäußert, daß außer Harnsäure noch andere Stoffe unter diesen Umständen durch die Nieren ausgeschieden werden müßten. Im Reststickstoff ist nun außer 75% Harnstoff-N, 2,4% Harnsäure-N, 5% Ammoniak-N auch der Proteinsäuren-Stickstoff enthalten.

Es erhob sich also die Frage, ob hier nicht ein Zusammenhang zwischen den erwähnten Beobachtungen bestehe und wir nicht in der Tat eine Vermehrung jener Substanzen im Atophanharn vor uns haben, die wir jetzt als die Träger der Ehrlichschen Diazoreaktion betrachten. Man mußte daran denken, in diesen Substanzen wenigstens eine Komponente der positiven Diazoreaktion neben dem ausgeschiedenen gleichfalls diazopositiven Oxyatophan zu suchen. Als jenen Träger der Diazoreaktion im Sinne Ehrlichs sehen wir heute das Urochromogen β (M. Weiß) an, eine Antoxyproteinsäure, die durch Oxydation in den normalen Harnfarbstoff, das Urochrom (Thudichum, Garrod) übergeht. Das Auftreten eines solchen Stoffes bei der Behandlung der Gicht mit Atophan konnte von verschiedenen Gesichtspunkten aus von Bedeutung sein. Vielleicht lag hierin der Schlüssel zur Erklärung der immer noch rätselhaften Einwirkung des Atophans auf die Harnsäureausscheidung. Man erblickt heute in der Anwesenheit von kolloidalen Substanzen einen überaus wichtigen Faktor für die Löslichkeitsver-

1) Zeitschr. f. phys. Chemie 58, S. 566.
2) Ott, Chem. Pathol. der Lungentuberkulose.
3) Biochem. Zeitschr. 30, 1911.

hältnisse der Harnsäure. Dasjenige Kolloid, dem Klemperer[1]) die Hauptrolle für die Harnsäurelösung im Urin zuschrieb, war gerade das Urochrom. Einige Autoren haben im Gegensatz dazu allerdings die kolloidale Natur des Urochroms bestritten (Lichtwitz und Rosenbach)[2]), doch hat Klemperer jedenfalls gefunden, daß Urochrom die Harnsäure in Lösung zu halten vermochte.

Es soll hier nicht unerwähnt bleiben, daß noch eine Reihe anderer Stoffe kolloidaler Natur für die Lösungsverhältnisse der Harnsäure im Urin in Betracht kommen. Hierher gehören, bemerkenswerterweise auch Stoffe aus der Gruppe der Proteinsäuren, der polypeptidartige, adialysable Eiweißabkömmling von Abdenhalden und Pregl[3]), ferner die Träger des nach dem »Alkoholverfahren« von Salkowski[4]) aus den Proteinsäuren gewonnenen »kolloidalen Stickstoffs«. Ob eine Vermehrung dieser beiden Stoffe im Urin nach Atophangebrauch auftritt, ist bis jetzt nicht bekannt. Für eine Zunahme anderer kolloidaler Substanzen unter den gleichen Bedingungen — Nukleinsäure (Goto, Minkowski), Harnmucin (Moerner) usw. — haben wir nach den vorliegenden Beobachtungen keine Anhaltspunkte.

Eine vermehrte Ausscheidung von Urochrom nach Atophan[5]) mußte demnach die Vermutung erwecken, ob letzteres nicht durch Mobilisation von Kolloiden die Harnfähigkeit retinierter Harnsäure begünstige. Die Ursachen[6]) der Harnsäure-Retention im Organismus von Gichtkranken sind heute ebensowenig geklärt wie der Angriffspunkt des Atophans. Dieser ist entweder in einer primären elektiven Einwirkung auf das die Harnsäure sezernierende Epithel der gewundenen Harnkanälchen zu suchen, deren Folgen dann wären: beschleunigte Harnsäureausscheidung, Sinken des Harnsäurespiegels im Blut und eine erst sekundär infolge dieser günstigen Bedingungen gesteigerte fermentative Harnsäurebildung. Das Atophan könnte aber auch irgendwie den intermediären Stoffwechsel beinflussen.

Besonders im Anschluß an die Befunde Schades und Bodens, zufolge deren eine intermediäre Kolloidform der Harnsäure im Serum als bewiesen angesehen werden könnte, lag es nun nahe, unter anderem an eine Verbreiterung der Zone der kolloidalen Phase der

1) G. Kl. Untersuchungen des Lösungsverhältnisses der Harnsäureausscheidung im Urin. Verh. d. Kongr. f. inn. Med. 1902.
2) Untersuchungen über Kolloid im Urin. Zeitschr. f. phys. Chem. 61, 1909.
3) Zeitschr. f. phys. Chemie 46, 1905.
4) Berl. klin. Wochenschr. 1906, 42; 1910, 47.
5) Skorczewski, siehe oben.
6) E. Frank, Path. u. Ther. der Gicht.

Harnsäure zu denken. So z. B. daran, daß »Schutzstoffe«, die auf das Harnsäurekolloid eine Stabilisierung durch Schutzwirkung ausübten, die kolloidchemischen Besonderheiten der Harnsäure in erhöhtem Maße in den Vordergrund treten ließen.

Abgesehen von diesen theoretischen Erwägungen schien, wie schon eingangs angedeutet, angesichts aller dieser Befunde auch vom praktischen Gesichtspunkte die Frage berechtigt, ob sich wirklich nach Gebrauch des scheinbar harmlosen Mittels Stoffe im Urin fänden, wie sie regelmäßig bei vorgeschrittener Phthise, bei Typhus abdom. und exanthematicus und Masern, häufig bei Scharlach, Diphtherie, Erysipel und Pneumonie als Zeichen einer schweren Schädigung des Organismus auftreten.

II. Die Diazo-(Urochromogen-)Reaktion

nach M. Weiß im Atophanharn; Urochromgehalt des Atophanharnes.

Zur Orientierung über die quantitativen Verhältnisse jener zur Diazoreaktion in Beziehung stehenden Stoffe aus der Proteinsäurenfraktion erschien am geeignetsten eine Methode von M. Weiß, die 1911 in einer (unter Leitung von O. v. Fürth ausgeführten) Arbeit[1]) veröffentlicht worden ist. Sie behandelte die Beziehungen der Diazoreaktion zu den Vorstufen des normalen gelben Harnfarbstoffes und brachte eine »Methode zur kolorimetrischen Schätzung des Urochroms sowie des Urochromogens«.

Schon früher hatten Bondzynski, Dombrowski und Panek[2]) auf den wahrscheinlichen Zusammenhang des Prinzips der Ehrlichschen Diazoreaktion mit den Proteinsäuren hingewiesen.

Diese Proteinsäuren[3]) umfassen eine Reihe hochmolekularer stickstoffhaltiger Verbindungen, die zum Eiweißstoffwechsel in Beziehung stehen. Eine einheitliche chemische Differenzierung derselben ist zurzeit noch nicht möglich. Die täglich im Urin ausgeschiedene Menge ist nicht unbeträchtlich. In dieser sind durchschnittlich nach den Angaben der betreffenden Autoren 2—3% bzw. 5% des Gesamtharnstickstoffes enthalten. Die Ausscheidung ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme, dagegen ist sie vermehrt bei gewissen Erkrankungen (z. B. Karzinom) und in der Gravidität.

---

1) Biochem. Zeitschr. 1911, XXX.

2) 2. Bericht der Deutsch. Chem. Gesellsch. 35, 2959, 1913; Zeitschr. f. phys. Chem. 1905, 54, 83; ebenda 1907/08, 54, 188; Compt. rendu de l'Acad. d. Sc. 145, 575, 1907.

3) Neubauer-Huppert, Anal. d. Harns. 11 A.

Bondzynski, Dombrowsky und Panek haben eine Alloxy-, eine Antoxy- und eine Oxyproteinsäure beschrieben, die sich sowohl ihrer chemischen Zusammensetzung nach, als auch durch ihre Fällungsreaktionen unterscheiden. Die Antoxyproteinsäure gibt mit Diazobenzolsulfosäure nach Ehrlich die charakteristische »karminrote« Verfärbung, ebenso mit Paradiazocetophenon nach Friedenwald.

Hier setzten nun die erwähnten Untersuchungen von Weiß ein. Dieser hatte beobachtet, daß nach Zusatz von 1$^0/_{00}$ Kaliumpermanganatlösung zu diazopositiven Urinen eine deutliche Zunahme der normalen Harngelbfärbung eintrat.

Wenn tatsächlich bei dieser Oxydation eine Vermehrung des Urochroms stattfand, so konnte man den oxydierbaren Körper, der nur im Diazoharn vorhanden ist, als Vorstufe des Urochroms, als »Urochromogen« ansprechen. Es handelte sich nun darum, festzustellen:

1. Ist jener oxydierbare Körper der Träger der Diazoreaktion?
2. Findet bei der Oxydation eine (und zwar der Stärke der Diazoreaktion entsprechende) Vermehrung von Urochrom statt?

Nun ist aber das Urochrom bekanntlich kein einheitlicher Körper. Die Forscher, die sich mit seiner Charakterisierung beschäftigt haben, sind alle zu mehr oder weniger verschiedenen Resultaten gelangt. So spricht man heute z. B. von einem Urochrom von Thudichum, Garrod, Klemperer, Weiß, Dombrowski, Hohlweg, Salomonsen, Schunk. Nach Weiß bringen nun die Untersuchungen über die Proteinsäuren eine gewisse Klärung in dieses verwickelte Gebiet. Er berichtet in seiner Arbeit über »Urochrom und Urochromogen«, daß diese Substanzen in der Proteinsäurefraktion sich vorfinden, »der Fraktion jener Substanzen, die wasserlösliche, durch Alkohol fällbare Barytsalze bilden«.

Behandelt man diese Fraktion aus einem Diazoharn mit Bleiessig und fällt dadurch die Alloxyproteinsäuren, dann findet sich die positive Diazoreaktion hauptsächlich im Filtrat. In diesem kann man wiederum durch Quecksilberacetat 1. bei sodaalkalischer Reaktion die Oxyproteinsäuren, 2. bei schwach saurer Reaktion die Antoxyproteinsäuren fällen. Diese letzteren enthalten den Träger der positiven Diazoreaktion.

Die Urochrome finden sich in dem gelb gefärbten Bleiessigniederschlag (der Alloxyproteinsäurefraktion). Aus diesem geht das »echte Urochrom« zusammen mit einer farblosen Alloxyproteinsäure durch Behandlung mit verdünnter Essigsäure in Lösung, während das Urochrom Dombrowskis ungelöst bleibt. Letzteres spielt in bezug auf

die Harnfärbung wegen seines fahlen matten Gelbs eine untergeordnete Rolle und steht in keiner Beziehung zur Diazoreaktion, wie dies gleich von dem »echten Urochrom« auseinanderzusetzen ist. Das echte Urochrom »stellt ein helles Gelb mit grünlichem Stiche dar«. Dieselbe Farbeerhält man, wenn man die schwach gelblichgrüne Antoxyproteinsäurefraktion eines Diazoharnes mit 1 ‰ Kaliumpermanganatlösung oxydiert. Beide Farben lassen sich leicht im Kolorimeter miteinander vergleichen. Die Antoxyproteinsäurefraktion ist nach der Oxydation diazonegativ. — In normalen Harnen besitzt letztere Fraktion weder die eben erwähnte Eigenfarbe, noch entsteht durch Behandlung mit Kaliumpermanganat ein gelblich grüner Farbstoff. — Oxydiert man Diazoharn von vornherein solange mit Kaliumpermanganat, bis die Diazoreaktion verschwindet, so verhalten sich die genannten Fraktionen wie die eines normalen Harns. Trotzdem uns also die chemische Konstitution der in Frage stehenden Stoffe zurzeit noch unbekannt ist, so lassen sie sich doch in mancher Hinsicht charakterisieren.

Weiß hat von diesen Gesichtspunkten aus eine praktisch gut ausführbare Methode zur Bestimmung des Urochroms und Urochromogens angegeben.

Sie beruht auf folgendem Prinzip: Entfernt man durch Hinzufügen von fein pulverisiertem Ammonsulfat Urobilin, Urobilinogen, Hämatoporphyrin und Uroerythrin aus dem Urin, dann tritt die reine Urochromfärbung des Harns hervor. Dies erkennt man leicht daran, daß vorher sehr verschieden gefärbte Urine nun alle den gleichen Farbenton zeigen. Dieser läßt sich, wie Klemperer zuerst zeigte, bequem mit einer Lösung von Echtgelb (Müller, Leipzig) (0,1 : 20000) vergleichen. »Die in 100 ccm dieser Lösung enthaltene Farbstoffmenge wird = 100 gesetzt.« Man erhält somit einen zahlenmäßigen Ausdruck der Urochrommenge in Echtgelbeinheiten.

Bestimmt man nun dieselben in Diazoharnen vor und nach der Oxydation mit Kaliumpermanganat, so wird die Differenz zwischen beiden Bestimmungen um so größer sein, je mehr Urochromogen zu Urochrom oxydiert werden konnte. In dieser Differenz sieht Weiß ein direktes Maaß für die Ehrlich'sche Diazoreaktion.

Ich machte nun nach dieser Methode, um mich in ihrem Gebrauche zu üben, und um mich von der Richtigkeit der Angaben von Weiß zu überzeugen, zunächst eine Reihe von Bestimmungen an diazopositiven und -negativen Urinen.

1) Berl. klin. Wochenschr. 1903, S. 313.

Zur Ausführung derselben wäre folgendes zu bemerken: 25 ccm Harn werden mittelst Pipette abgemessen und in einem Meßzylinder mit 20 g fein gepulvertem Ammonsulfat gründlich gemischt. Es ist wesentlich, daß letzteres sehr fein pulverisiert ist, da sonst die Entfernung der farbigen Beimengungen des Urins eine unvollständige ist. Nach etwa $^1/_2$stündigem Stehen haben sich dieselben abgesetzt. Es wird nun mit heißgesättigter Ammonsulfatlösung auf 50 ccm aufgefüllt und filtriert. Das Filtrat wird in einem Kolorimeter mit 10 ccm obiger Echtgelblösung verglichen. Die folgenden Bestimmungen wurden mit dem Kolorimeter von Plesch[1]) ausgeführt. Um die schwach gelben Farben genau miteinander vergleichen zu können, ist die Wahl der Lichtquelle von größter Bedeutung. Während die Ablesung bei künstlichen Licht unmöglich ist, ist sie bei diffusem Tageslicht relativ einfach.

Die Berechnung erfolgt nach Weiß in folgender Weise: Verhält sich die Echtgelblösung zum zweifach verdünnten Harnfiltrat wie 20:22, so würde das bei unverdünntem Urin einem Verhältnis von 40:22 entsprechen; bei einer Tagesmenge von 900 ccm ergeben sich also $\frac{40 \cdot 900}{22} = 1636$ Echtgelbeinheiten.

Zur Oxydation des Urochromogens in Urochrom soll zu dem unvorbehandelten Urin tropfenweise solange $1^0/_{00}$ Kaliumpermanganatlösung zugesetzt werden, als man nach dem Einfallen eines Tropfens am oberen Rand der Flüssigkeit noch eine deutliche Zunahme der Gelbfärbung erkennen kann. Ein Überschuß von Kaliumpermanganat ist wegen des Auftretens einer störenden Braunfärbung zu vermeiden. Zur Kontrolle, daß alles Urochromogen verschwunden ist, empfiehlt Weiß, die Ehrlich'sche Diazoreaktion anzustellen, die bei Beendigung der Oxydation gerade eben negativ werden soll. Dieser Kunstgriff aber läßt in denjenigen Fällen im Stich, in denen außer dem bisher besprochenen Urochromogen »β« auch Urochromogen »α« im Urin vorhanden ist. Dieser letztere Begriff ist von Weiß geprägt worden, auf Grund der Beobachtung, daß es bei Untersuchung mit Ehrlichs Reagenz diazonegative Urine (z. B. von Schwertuberkulösen) gibt, die nach 24 stündigem Stehen im Brutschrank stark diazopositiv werden. Da es sich hier offenbar um eine Vorstufe des Urochromogens handelt, hat diese die Bezeichnung »Urochromogen α« zum Unterschied von dem bisher beschriebenen von vorherein diazopositiven »Urochromogen β« erhalten.

1) Zeitschr. f. klin. Medizin Bd. 63.

Beide Urochromogene sind in gleicher Weise zu Urochrom oxydierbar. Verfasser hatte Gelegenheit, auch solche Urine zu untersuchen, die nur Urochromogen α enthielten. Die kolorimetrische Untersuchung der oxydierten Urine geschieht in gleicher Weise wie oben.

Zunächst wurde die täglich ausgeschiedene Urochrommenge beim normalen Menschen bestimmt. Es bestätigten sich die Angaben von Weiß, der in diesen Fällen 1120—1720 Echtgelb-Einheiten (E. G. E.) gefunden hatte.

Normaler 26 J.	Urinmenge	Urochrom E. G. E.	Diazoreaktion
12. X.	1100	1600	negativ
18. X.	1250	1219	»
15. XI.	950	1450	»

In pathologischen Fällen ergaben sich folgende Resultate:

Ur. M.		Urochrom	Urochrom + Urochromogen	Urochromogen	Diazoreaktion
Tbc. III.	1000	2222	6250	4028	† (Fieber)
Std. 16 J.	950	2175	5555	3380	† »
	1100	2814	5651	2837	† »
	1000	2823	6000	3177	† »
	400	1454	5714	4260	† »
Tbc. 32 J. III Std.	1800	1318	3637	2319	Erst nach Stehen im Brutschrank †
Leukaemie	1500	1140	5172	4032	Erst nach Stehen im Brutschrank †

Der zufolge der starken Urochromogenausscheidung schlecht zu stellenden Prognose entsprach der kurze Zeit nach der Bestimmung erfolgte letale Ausgang.

Die Frage nach der Herkunft des Urochroms sowie des Urochromogens ist noch nicht geklärt. Früher faßte man ersteres allgemein als ein Derivat des Blutfarbstoffes auf.

Weiß kam auf Grund seiner Untersuchungen zu der Meinung, daß das Urochrom nur beim Gewebseiweißzerfall entstehen könnte und Urochromogen auftrete, wenn dieser z. B. unter dem Einfluß von Bakterientoxinen, quantitativ und qualitativ von der Norm abweichend, erfolgte. Das Auftreten der Diazoreaktion wäre also ein Zeichen

dafür, daß ein Oxydationsvorgang, der normalerweise bis zur Urochrombildung führt, bei pathologischen Zuständen bei einer niedrigeren Oxydationsstufe, dem Urochromogen, halt macht.

Wann Urochromogen α und wann Urochromogen β gebildet wird, ob beide Urochromogene nebeneinander vorkommen oder immer nur eins von beiden ausgeschieden wird, darüber bestehen zurzeit noch keine Untersuchungen.

Verfasser konnte bei seiner Untersuchung das gleichzeitige Auftreten beider Urochromogene beobachten: Ein nach Ehrlich stark diazopositiver Urin eines an Hodgkinscher Krankheit leidenden Patienten gab die gleiche Reaktion in noch weit stärkerem Grade, nachdem er 24 Stunden unter Toluolzusatz im Brutschrank gestanden hatte. Nach Weiß sind beide Substanzen semiotisch gleichwertig.

Von diesen Gesichtspunkten aus schien eine hochinteressante Beobachtung an Bedeutung zu gewinnen, die Skorczewski und J. Sohn an Atophandiazoharnen gemacht hatten. Nach längerm Gebrauch von Atophan wird die Atophandiazoreaktion allmählich wieder negativ, ein Vorgang, der zurzeit noch nicht experimentell geklärt ist. Verfasser untersuchte nun das Verhalten solcher nach längerem Atophangebrauch wieder diazonegativ gewordener Urine nach 24 stündigem Stehen im Brutschrank, und es zeigte sich die überraschende Tatsache, daß dieselben alsdann eine starke Diazoreaktion gaben. Angesichts der in der Einleitung erwähnten Befunde im Atophanharn mußte man hierdurch in der Vermutung bestärkt werden, daß es sich hier möglicherweise um das Auftreten von Urochromogen α handeln könnte. Ja, man mußte sich sagen, daß eine andere Deutung dieser Erscheinung nach den bisher bekannten Beobachtungen nicht möglich war.

Wie verhielten sich nun diese Urine gegenüber der Oxydation mit Kaliumpermanganat? In der Tat trat nach Zusatz einiger Tropfen einer 1‰-Kaliumpermanganatlösung eine deutliche Zunahme der Gelbfärbung ein. Die Intensität der Gelbfärbung wechselte bei den Urinen von verschiedenen Patienten. Am ausgesprochensten war sie bei saurer Reaktion. Eines war auffällig: Der Farbenton war weder demjenigen eines oxydierten Diazoharnes von einem Tuberkulösen, noch der Standart-Echtgelblösung absolut gleich. Es störte ein leichter Stich ins Bräunliche. Nun hat bekanntlich der Atophanharn an und für sich zunächst eine zitronengelbe Farbe, die allmählich ins Bräunliche übergeht. Eine ähnliche Farbennuance hat das Urochrom Dombrowskis, das nach Skorczewskis Angaben im Atophanharn vermehrt ist, und von dem Weiß berichtet, daß es seine

kolorimetrische Urochrombestimmung gelegentlich erschwert. Immerhin war eine Weißsche Urochrom- und Urochromogenbestimmung im Atophanharn kolorimetrisch möglich und ergab, wie Kontrollbestimmungen zeigten, eindeutige Resultate. Um hierbei eine vorgetäuschte Gelbfärbung durch Kaliumpermanganat sicher zu vermeiden, wurden Kontrollbestimmungen gemacht, bei denen das farblose Kaliumpersulfat zur Oxydation benützt wurde. Die Ergebnisse waren die gleichen.

Wenn man den Atophanharn zum Zweck der kolorimetrischen Urochrombestimmung von seinen anderen Farbstoffen durch gepulvertes Ammonsulfat befreit, so zeigen die sich abscheidenden Stoffe in diesem Falle eine charakteristische schmutziggrüne Farbe.

Es seien hier zunächst die Resultate der Bestimmungen des Urochroms (Klemperer, Garrod, Weiß) vor und nach Atophan mitgeteilt, worüber bisher in der Literatur nichts bekannt ist, da Skorczewski nur das Urochrom Dombrowskis berücksichtigt hatte.

1. Fall, Polyarthritis rheumat. sub-acuta, 19 J.

	Urochrom	Bemerkungen
25. X.	1081	
26. X.	1143	4 × 1,0 Atophan
27. X.	1120	4 × 1,0 »
28. X.	1290	4 × 1,0 »
29. X.	1081	4 × 1,0 »
30. X.	1212	4 × 1,0 »
31. X.	1290	4 × 1,0 »
1. XI.	1143	4 × 1,0 »

In diesem Falle sieht man keine Beeinflussung der Urochromausscheidung durch Atophan. Die geringen Schwankungen liegen durchaus in den Grenzen des Normalen.

2. Fall, Polyarthritis rheumat. sub-acuta (Alb.)

	Urochrom	Bemerkungen
29. X.	1150	
30. X.	1218	4 × 1,0 Atophan
31. X.	1209	4 × 1,0 »
1. XI.	1176	4 × 1,0 »

Auch hier zeigten sich zur Zeit der intensivsten Einwirkung des Atophans auf den Harnsäurestoffwechsel keine Schwankungen in der Urochromausscheidung.

In einem 3. Fall wurde beim Gesunden nach dreitägigem Gebrauch von je $3 \times 1{,}0$ Atophan eine 1208 Echtgelbeinheiten entsprechende Urochrommenge festgestellt; in einem ebensolchen 4. Fall wurden 1390 Echtgelbeinheiten nach $4 \times 1{,}0$ Atophan beobachtet. In einem 5. Fall (Clorose) zeigte sich eine Zunahme von 1333 Echtgelbeinheiten auf 1600 Echtgelbeinheiten, eine Schwankung, die absolut im Bereich des Physiologischen liegt, da auch ohne Atophan beim Normalen eine solche von 1219 auf 1600 vorkam.

Da sämtliche hier untersuchten Urine schon makroskopisch die starke Vermehrung der Harnsäureausscheidung erkennen ließen, dabei aber eine wesentliche Urochromvermehrung nicht zu konstatieren war, so folgte daraus, daß zwischen Harnsäure- und Urochromausscheidung nach Atophandarreichung keine Beziehungen bestehen. Das gilt aber nur für den echten Harnfarbstoff, das Urochrom; denn das Urochrom Dombrowskis ist nach Skorczewskis Mitteilungen manchmal gar nicht unbeträchtlich erhöht.

Wie verhielt es sich nun mit der Ausscheidung von Urochromogen?

Es ist bereits darauf hingewiesen worden, daß nach der Oxydation mit Kaliumpermanganat oder dem farblosen Kaliumpersulfat der Atophanharn in den meisten Fällen intensiver gelb gefärbt erscheint. Die Zunahme der Gelbfärbung zeigt bei verschiedenen Individuen Schwankungen. Mit dem Kolorimeter läßt sich sich annähernd genau bestimmen, wobei sich u. a. folgende Resultate ergaben:

Vor der Oxydation	Nach der Oxydation
1208	2666
1290	2222

Ähnliche Zahlen erhält man bei Atophanurinen, die erst nach 24 stündigem Stehen im Brutschrank eine positive Ehrlichsche Diazoreaktion ergeben. Inwieweit diese Resultate im Sinne einer Urochromogen-(α und β) ausscheidung zu deuten waren, mußten weitere Untersuchungen entscheiden.

Hier kam zunächst folgendes in Betracht: Bekanntlich werden diazopositive Urine nach Zusatz von Kaliumpermanganat diazonegativ, wenn alles Urochromogen zu Urochrom oxydiert ist. Wenn auch das diazopositive Atophanderivat durch Kaliumpermanganat nicht verändert wird, so müßte doch durch die Oxydation diejenige Komponente der Ehrlichschen Diazoreaktion im Atophanharn ausgeschaltet werden, die nach den bisherigen Erörterungen anscheinend auf einer Urochromogenausscheidung beruht. Es zeigte sich nun,

daß die Diazoreaktion im Atophanharn durch Kaliumpermanganat nicht schwächer wurde, und zwar weder im frisch gelassenen Urin, noch wenn derselbe 24 Stunden im Brutschrank gestanden hatte. Trotz der deutlichen Zunahme der Gelbfärbung des Harns schien also ein Urochromogen nicht vorhanden zu sein.

Ein endgültiges Urteil über diese Verhältnisse im Atophanharn konnte man nur dadurch erlangen, daß man das diazopositive Atophanderivat vollständig aus dem Urin entfernte. Skorczewski und J. Sohn hatten durch »Ätherextraktion aus saurem Urin« eine Methode gefunden, das Oxyatophan aus dem Urin zu gewinnen. Aus dem Ätherextrakt geht das Atophanderivat leicht in verdünnte Alkalilösung über und kann auf diese Weise rein dargestellt werden. Über die Eigenschaften des extrahierten Urins finden wir bei den genannten Autoren keine Angaben.

Ich behandelte nun nach dieser Methode einen Atophandiazoharn und zum Vergleich einen Diazourin eines Tuberkulösen 24 Stunden lang im Ätherextraktionsapparat. Da bekanntlich der Träger der echten Ehrlichschen Diazoreaktion nicht in den Ätherextrakt übergeht, so war auf diesem Wege eine eindeutige Trennung der in Frage stehenden Stoffe zu erwarten. Nach 24stündiger Extraktion ergaben sich folgende Resultate:

Der extrahierte Diazoharn des Tuberkulösen gab eine stark positive Ehrlichsche Diazoreaktion, der extrahierte Atophandiazoharn war vollkommen diazonegativ. Der Ätherextrakt aus dem Urin des Tuberkulösen war diazonegativ, derjenige aus dem Atophanharn gab eine stark positive Ehrlichsche Diazoreaktion.

Die Diazoreaktion nach Weiß mit Kaliumpermanganat war in dem extrahierten Urin des Tuberkulösen positiv, in dem extrahierten Atophanharn negativ.

Die gleiche Reaktion war im Ätherextrakt des Tbc.-Diazoharnes negativ, in dem des Atophanharnes positiv (grünlichgelblich). — Konzentrierte Salzsäure wurde weder durch einige Tropfen des extrahierten Urins des Tuberkulösen, noch durch den dazu gehörigen Ätherextrakt zeisiggelb gefärbt. Die gleiche Reaktion ergab eine schwache Gelbfärbung durch den extrahierten Atophanharn, dagegen eine starke durch den dazugehörigen Ätherextrakt. Das Ergebnis dieses Versuches ist also das, daß der Atophanharn sicherlich kein Urochromogen β enthält. Jetzt galt es noch das Vorhandensein von Urochromogen α auszuschließen. Zu diesem Zwecke wurde der extrahierte Atophanharn auf 24 Stunden in den Brutschrank gestellt. Bemerkenswerterweise fiel die Ehrlichsche

Diazoreaktion danach wieder stark positiv aus. Es konnte sich nun hierbei handeln:

1. um die Bildung von Urochromogen β,
2. um die Bildung eines diazopositiven Oxyatophans aus einer unbekannten diazonegativen Vorstufe, die schwer oder gar nicht durch Äther extrahierbar war.

Diese zweite Möglichkeit wurde dadurch wahrscheinlich gemacht, das erstens der extrahierte Atophanharn vor dem Stehen im Brutschrank keine Gelbfärbung mit Kaliumpermanganat gegeben hatte, und zweitens nach dem Stehen im Brutschrank die für den Atophanharn charakteristischen Reaktionen wieder stark positiv geworden waren. Außerdem trat zwar jetzt durch Zusatz von Kaliumpermanganat eine intensiv gelbe Verfärbung mit einem Stich ins Grünliche ein, doch verschwand diese nach einiger Zeit wieder vollständig. Bewiesen wurde das vollständige Fehlen von Urochromogen dadurch, daß auch diesmal der Träger der Diazoreaktion restlos in den Ätherextrakt überging. Der extrahierte Urin enthielt auch jetzt noch reichliche Mengen des diazonegativen Atophanderivates, das nach der gleichen Behandlung im Brutschrank, wie soeben, immer wieder dasselbe Verhalten zeigte.

Die Untersuchungen an vier anderen Atophanharnen bestätigten diese Befunde. Es zeigte sich auch hier, daß nur das diazopositive Oxyatophan leicht in den Äther übergeht, da trotz 50stündiger Extraktion der Urin nach Stehen im Brutschrank wieder diazopositiv wurde. Es wurde nun versucht, schrittweise durch abwechselndes 24stündiges Stehen im Brutschrank mit jedesmal darauffolgender Ätherextraktion das Atophanderivat vollständig aus dem Urin zu entfernen. Nachdem dieser Turnus viermal wiederholt worden war, wurden die Atophanreaktionen im Brutschrank immer noch positiv.

Erst nach 20tägigem Stehen im Brutschrank unter Toluol war nur diazopositives Oxyatophan im Urin vorhanden, nach dessen Entfernung durch Ätherextraktion der Urin sich wie der eines Normalen verhielt. Ein zur Kontrolle während dieser Zeit aufgestellter Diazoharn eines Tuberkulösen zeigte keine Intensitätsverminderung der Diazoreaktion. — Beachtenswert erschien auch, daß selbst bei Tuberkulösen, bei denen die echte Diazoreaktion vorübergehend positiv gewesen und dann wieder verschwunden war, nach mehrtägiger Atophandarreichung kein Urochromogen ausgeschieden wurde.

Der Prozeß, der in jedem Atophanharn beim Stehen im Brutschrank zu einem Auftreten, bzw. einer Intensitätszunahme der Ehrlich-

schen Diazoreaktion durch die Bildung von Oxyatophan führt, wird durch vorheriges Kochen des Urins in keiner Weise beeinflußt.

Es scheint hierdurch der Schluß gerechtfertigt, daß der Träger der Ehrlichschen Diazoreaktion (Urochromogen) durch das Atophan keine Vermehrung im Harne erfährt, daß vielmehr die positive Diazoreaktion einfach und allein auf Atophanderivate selbst zu beziehen ist.

III. Über das Verhalten des Gesamtschwefels im Atophanharn und über den Reststickstoff bei Atophandarreichung.

Angesichts dieser Befunde mußte man sich die Frage vorlegen, wie jetzt die vermehrte Neutralschwefelausscheidung im Atophanharn zu deuten wäre.

Daß sich die gegenseitigen Verhältnisse der verschiedenen Ausscheidungsformen des Schwefels im Urin nach Atophandarreichung bedeutend zugunsten des Neutralschwefels verschieben, konnte ich bestätigen.

Fall 1. Pat. F. Chlorose.

Urinmenge 1000		nach 4 × 1,0 Atophan in 24 Std. Urinmenge 1100
Gesamt-S als SO_3	2,058 g	2,088 g
Mineral-S als SO_3	1,83 g	1,429 g
Neutral-S als SO_3	0,228 g	0,659 g
Verhältnis des Neutral- zum Gesamtschwefel	11 %	31 %

Fall 2. Pat. H. Polyarthritis deform.

Urinmenge 1400		nach 4 × 1,0 Atophan in 24 Std. Urinmenge 1600
Gesamt-S als SO_3	1,829 g	1,859 g
Mineral-S als SO_3	1,489 g	1,228 g
Neutral-S als SO_3	0,340 g	0,631 g
Verhältnis des Neutral- zum Gesamtschwefel	18 %	35 %

Hierzu wäre zu bemerken, daß Weiß ähnlich hohe Werte des Neutralschwefels in Urinen von Carcinomkranken beobachtet hat, ohne daß hier eine Urochromogenausscheidung vorgelegen hätte. Er hatte damals die Vermutung ausgesprochen, daß diese Erscheinung offenbar auf vermehrte Ausscheidung einer anderen Substanz aus der Proteinsäurefraktion zurückzuführen sei. Diese Erklärung dürfte auch für den Atophanharn zu Recht bestehen.

Haben also Skorczewski und J. Sohn in der vermehrten Neutralschwefelausscheidung eine offenbar konstante und sofort eintretende Wirkung des Atophans gefunden, so konnte ich anderseits die Mitteilungen Brettschneiders über eine Reststickstoffverminderung nach Atophan bei den mir zur Verfügung stehenden Patienten nicht beobachten. Die Reststickstoffbestimmungen wurden von mir in der Weise vorgenommen, daß etwa 80 ccm Blut unter Hirudinzusatz aufgefangen wurden, hierauf das Plasma mit $1^1/_2$ % Uranacetatlösung enteiweißt und in dem so gewonnenen Filtrat der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt wurde. Die Blutentnahme vor und nach Atophan wurde jedesmal unter den gleichen Bedingungen am nüchternen Patienten gemacht.

Fall 1. Patientin St. 19 J. Polyarthritis rheumat. ac. 24. Okt. früh $8^1/_2$ Uhr nüchtern 1. Blutentnahme.

Reststickstoff 26 mg.

Darauf erthält Pat. innerhalb 3 Std. 4 g Atophan. 11,45 Uhr 2. Blutentnahme.

Reststickstoff 24 mg.

Fall 2. Patientin K. 51 J. Arteriosklerose (Nieren ohne Besonderheiten). 14. Nov. früh $8^1/_2$ Uhr nüchtern 1. Blutentnahme.

Reststickstoff 29,9 mg.

Darauf innerhalb von 3 Std. 4 g Atophan. 11,45 Uhr 2. Blutentnahme.

Reststickstoff 30,9 mg.

Fall 3. Pat. F. 15 J. Polyarthritis rheumat. 18. Nov. $8^1/_2$ Uhr nüchtern 1. Blutentnahme.

Reststickstoff 15,9 mg.

Darauf 4 g Atophan. 19. Nov. $8^1/_2$ Uhr nüchtern 2. Blutentnahme.

Reststickstoff 18,0 mg.

Fall 4. Pat. Gr. 24 J. Ulcus ventriculi. 9. Jan. früh $8^1/_2$ Uhr 1. Blutentnahme.

Reststickstoff 21,4 mg.

17. Jan. früh $8^1/_2$ Uhr nüchtern 2. Blutentnahme, nachdem Pat. vorher innerhalb von 12 Std. 4 g Atophan genommen hatte.

Reststickstoff 21,5 mg.

Fall 5. Pat. N. 51 J. Asthma bronch. Blutdruck 195. Die Funktionsprüfung der Nieren vermittelst Jodkali ergibt normale Verhältnisse (0,5 JK sind innerhalb von 50 Std. völlig ausgeschieden). 21. Jan. früh 8,40 Uhr nüchtern 1. Blutentnahme.

Reststickstoff 27,3 mg.

22. Jan. früh 8,30 Uhr nüchtern 2. Blutentnahme, nachdem Pat. in den voraufgehenden 14 Std. 5 g Atophan genommen hat.

Reststickstoff 27,12 mg.

Hierzu wäre zu bemerken, daß Brettschneider die stärkste Verminderung des Reststickstoffs nach Atophan gefunden hatte, wenn dieser von vornherein erhöht war. Demgegenüber beweisen die oben angeführten Zahlen, daß die von Brettschneider gemachte Beobachtung keine konstante Erscheinung ist, und daß der normale Reststickstoffgehalt durch Atophan in keiner Weise verändert zu werden braucht[1]).

Die Resultate der vorliegenden Untersuchungen wären zusammengefaßt folgende:

1. Obwohl die Diazoreaktion im Atophanharn der echten Diazoreaktion in verschiedenen Punkten auffallend ähnelt, läßt sich doch die Anwesenheit von Urochromogen (α und β) mit Sicherheit ausschließen.
2. Das Urochrom Weiß ist im Diazoharn nicht vermehrt.

Trotzdem weist die Vermehrung des Neutral-S auf die vermehrte Ausscheidung eines Körpers aus der Proteinsäurefraktion hin (Urochrom Dombrowskis?). Daß hier eine Beziehung zur Harnsäurewirkung des Atophans besteht, liegt im Bereich der Möglichkeit. Vielleicht handelt es sich darum, daß, ähnlich wie die Harnsäure, gewisse Proteinsäuren in ihrer Elimination begünstigt werden, so daß auch hier nicht ein primärer stärkerer Zellzerfall (wie bei Ca, Tbc. usw.) anzunehmen ist, sondern nur eine Ausschwemmung von Vorräten, bzw. ein sekundärer gesteigerter Abbau.

1) Diese Ansicht wird bestätigt in einer Arbeit von O. Folin and Henry Lyman (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics Vol. IV Nr. 6), die eine reststickstoffvermindernde Wirkung des Atophans nur dann fanden, wenn der Reststickstoff vor der Atophandarreichung abnorm hohe Werte zeigte.

3. In dem veränderten Ablauf gewisser chemischer Vorgänge im Organismus nach Atophandarreichung eine schädigende Nebenwirkung desselben zu erblicken, liegt nach den vorliegenden Befunden kein Grund vor. Das Atophan darf somit nach wie vor als ein harmloses Mittel angesehen werden. Das subjektive Wohlbefinden der Patienten nach selbst monatelangem Atophangebrauch steht also vollkommen im Einklang mit den objektiven Befunden.

XXXI.

Bemerkung zu der Arbeit von Cloetta und Anderes.

»Besitzen die Lungen Vasomotoren.«

(Dieses Archiv März 1914).

Von

Prof. Ernst Weber, Berlin.

Die Unterschiede in den Resultaten der Untersuchungen von Cloetta und Anderes und denen meiner Arbeiten erklären sich durch sehr leicht einzusehende Fehler in der Versuchsanordnung Cloettas.

Meine eingehende Widerlegung der Angriffe Cloettas, die auch die Beschreibung einer Reihe von eigenen, nach der Methode Cloettas vorgenommenen Versuchen enthält, wird im 5. und 6. Heft der physiologischen Abteilung des Archivs für Anatomie und Physiologie erscheinen.

Med

77. Band. 1. und 2. Heft.

ARCHIV FÜR EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE UND PHARMAKOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

PROF. R. BOEHM IN LEIPZIG, PROF. E. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. C. GAEHTGENS IN WIESBADEN, PROF. E. HARNACK IN HALLE, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF F. HOFMEISTER IN STRASSBURG I. E., PROF. TH. LANGHANS IN BERN, PROF. L. LICHTHEIM IN BERN, PROF. H. H. MEYER IN WIEN, PROF. B. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. E. NEUMANN IN KÖNIGSBERG, PROF. F. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. H. QUINCKE IN FRANKFURT A. M., PROF. L. RIESS IN BERLIN, PROF. O. SCHMIEDEBERG IN STRASSBURG, PROF. JUL. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. H. SCHULZ IN GREIFSWALD, PROF. R. THOMA IN HEIDELBERG.

REDIGIERT VON

Dr. B. NAUNYN UND **Dr. O. SCHMIEDEBERG.**

PROF. EMER. DER UNIV. STRASSBURG IN BADEN-BADEN.

PROFESSOR DER PHARMAKOLOGIE IN STRASSBURG I. E.

Siebenundsiebzigster Band erstes und zweites Heft

(Mit 10 Textfiguren und 4 Kurven)



LEIPZIG

VERLAG VON F. C. W. VOGEL

1914

Ausgegeben am 25. Juni 1914.

INHALT.

Das **Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie** erscheint in zwanglosen Heften, von denen 6 einen Band mit 30 Bogen bilden. Preis eines jeden Bandes M. 17.—.

Alleinige Inseraten-Annahme durch die Annoncen-Expedition von **Gelsdorf & Co., G. m. b. H., Berlin NW 7.,** Prinz-Louis-Ferdinand-Str. 1

Verantwortlicher Herausgeber: Prof. Dr. O. Schmiedeberg, Straßburg i. Els.

